

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

E.A.P.DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Coinfección en pacientes con Tuberculosis
Drogorresistente con relación al Virus HTLV-I de la
Red Asistencial del Hospital Guillermo Almenara**

TESIS

**Para optar al Título Profesional de Biólogo con mención en Microbiología
y Parasitología**

AUTOR

Argely Francis Seguil Flores

ASESOR

Egma M. Mayta Huatuco

Lima – Perú

2012

*Dedico este trabajo a mi familia,
A mi madre: Julia,
mi padre: Enrique
y mis hermanos: Giovanna, Henry y Janet.
Gracias por el apoyo, el aliento y la compañía
desde siempre brindados.*

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado debido al gran apoyo de la profesora Egma Mayta, asesora de mi tesis, durante toda la elaboración del presente proyecto.

Agradezco el apoyo de la Dra. Nelly Borja Santa Cruz, co-asesora de este proyecto, quien me apoyó en las coordinaciones necesarias para realizar las tomas de muestras en los PCTs de los centros de salud participantes en el programa y por contribuir con sus conocimientos en los aspectos de diagnosticar *M. tuberculosis* resistente en el Laboratorio de Tuberculosis de Hospital Guillermo Almenara.

Al Dr. José Torres Sales, Jefe del PCT del Almenara por permitir los avances en investigación; a su equipo de doctores y a la licenciada Ana María Vera por el apoyo constante y dar facilidades para acceder a los pacientes.

Al Dr. Sergio Teruya, Jefe del PCT del Hospital de Emergencias Grau y la licenciada Elba Caballero por contribuir en el desarrollo de la ciencia orientando a los pacientes para las tomas de muestras.

Al Dr. Milvar Santos, Director del CAP III Huaycán y al técnico Edwin por facilitar los procesos para la toma de muestra.

Al Dr. Alexis Carbajal, Jefe del PCT del Policlínico Chosica, por la autorización y a la licenciada Jenny Apolinario Huancaya por participar en concientizar a los pacientes para las tomas de muestras.

Al Jefe del PCT del Hospital Nivel II de Vitarte y a la licenciada Lucy por su constante colaboración en sensibilizar a los pacientes para las tomas de muestra.

A los profesores Pedro Castellanos, Rosa Martínez y Mónica Huamán por sus recomendaciones durante la redacción del presente trabajo.

Al profesor Mauro Mariano, por sus consejos y recomendaciones durante el desarrollo de la tesis.

Al Fondo de Promoción de Trabajos de Tesis del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y a la Facultad de Ciencias Biológicas quienes brindaron el financiamiento para llevar a cabo este proyecto.

A Gerson Pumapillo quien me brindó su apoyo en las tomas de muestra y por darme la mano cuando lo más lo necesité.

A todos muchas gracias por su apoyo, su enseñanza y sus consejos brindados. Que Dios los bendiga.

ABREVIATURAS

ADN: Acido desoxiribonucleico

ARN: Acido ribonucleico

ATL: Leucemia de Células T del Adulto

CAP: Centro Asistencial Primario

ELISA: Ensayo de inmunoadsorción enzimática

Gp : Glicoproteínas

IL : Interleuquina

HTLV-1 : Virus Linfotrópico de Células T humano tipo I

HTLV-2: Virus Linfotrópico de Células T humano tipo II

HAM/PET: Mielopatía asociada a HTLV / Paraparesia espástica tropical

GM-CSF: Factor Estimulador de Colonias Granulocito Macrófago

glut: Transportador de glucosa

HSPG: Proteoglicanos de heparán sulfato

IFN -Y: Interferón gamma

IL-2: Interleuquina 2

IL-4: Interleuquina 4

IL-15: Interleuquina 15

LTR: Repeticiones Terminales Largas

MINSA: Ministerio de Salud

NRP: Neuropilina

p: Proteína

PEM: Programa Estrategico Multisectorial

PPD: Derivado Proteico Purificado

PTLV: Virus Linfotrópico T de primates

RAA: Red Asistencial Almenara

OMS: Organizacion Mundial de La Salud

ORF: Marco de lectura abierta

STLV: Virus Linfotropico T de Simios

TB: Tuberculosis

TB MDR: Tuberculosis Multidrogorresistente

TB XDR; Tuberculosis Extremadamente resistente

TH1: Respuesta de Células helper tipo 1

TH2: Respuesta de Células helper tipo 2

TI: Transcriptasa inversa

TS: Trabajadoras Sexuales

UDI: Usuario de drogas inyectables

Western Blot: Electroinmunotransferencia

WHO: World Health Organization

ÍNDICE

| | |
|---|----------|
| Resumen..... | 1 |
| Abstract..... | 3 |
| Lista de Tablas y Figuras..... | 4 |
| I. Introducción..... | 7 |
| II. Marco teórico..... | 9 |
| 1. Virus Linfotrópico Humano de células T tipo I..... | 9 |
| 1.1. Breve reseña histórica..... | 9 |
| 1.2. Clasificación..... | 10 |
| 1.3. Estructura de la partícula viral..... | 11 |
| 1.4. Estructura genómica..... | 11 |
| 1.5. Replicación viral..... | 13 |
| 2. Vías de Transmisión..... | 15 |
| 3. Grupos de Riesgo..... | 16 |
| 4. Epidemiología..... | 19 |
| 5. Enfermedades asociadas al virus HTLV-I..... | 19 |
| 6. Sistema Inmune Asociado a HTLV-I..... | 20 |
| 7. Características Generales de la Tuberculosis..... | 21 |
| 7.1. Tuberculosis en el Perú..... | 23 |
| 7.2. Tipos de Tuberculosis..... | 24 |
| 7.2.1. Tuberculosis extrapulmonar | 24 |
| 7.2.2. Tuberculosis simple..... | 24 |
| 7.2.3. Tuberculosis drogorresistente..... | 24 |
| 7.2.4. Tuberculosis Multidrogorresistente..... | 24 |
| 7.2.5. Tuberculosis extremadamente resistente..... | 25 |

| | |
|---|-----------|
| III. Antecedentes de Coinfección..... | 26 |
| IV. Materiales y Métodos..... | 30 |
| 1. Material Biológico..... | 30 |
| 2. Métodos..... | 30 |
| 2.1. Tipo de Estudio y Diseño de Investigación..... | 30 |
| 2.2. Procedimiento Experimental..... | 31 |
| 2.2.1. Colecta de Sueros..... | 31 |
| 2.2.2. Evaluación Serológica del Virus Linfotrópico Humano de Células T tipo I..... | 31 |
| 2.2.3. ELISA HTLV I/II..... | 32 |
| 2.2.4. INMUNOBLOT HTLV I/II..... | 35 |
| 3. Procesamiento de Datos..... | 37 |
| V. Resultados..... | 38 |
| 1. Análisis de la distribución de individuos con TB y TB MDR | 38 |
| 1.1. Distribución de pacientes con TB y TB MDR de acuerdo a los PCT de los centros de de salud pertenecientes a la Red Asistencial Almenara..... | 39 |
| 1.2. Análisis de pacientes con TB y TBMDR respecto a la variable edad... | 40 |
| 1.3 Análisis de pacientes con TB y TBMDR respecto a la variable sexo..... | 42 |
| 1.4. Análisis de pacientes con TB y TB MDR respecto a la variable procedencia..... | 43 |
| 1.5. Frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su estado civil..... | 45 |
| 1.6. Análisis de la Frecuencia de pacientes positivos para TB y TB MDR según su grado de instrucción..... | 46 |
| 1.7. Análisis de la Frecuencia de pacientes positivos para TB y TB MDR según sus antecedentes de TB..... | 47 |
| 2. Análisis de los pacientes TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I..... | 48 |
| 2.1. Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según el Centro de Salud..... | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2. Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según el sexo..... | 50 |
| 2.3. Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según la edad..... | 51 |
| 2.4. Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según la procedencia..... | 52 |
| 2.5. Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según su estado civil..... | 53 |
| 2.6 Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según su grado de instrucción..... | 54 |
| 2.7 Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según sus antecedentes de Tuberculosis..... | 55 |
| VI. Discusión..... | 56 |
| 1. Relación de los pacientes con TB y TB MDR referente a la edad, sexo y procedencia..... | 56 |
| 2. Relación de los pacientes con TB y TB MDR referente al virus HTLV-I..... | 58 |
| 3. Relación de los pacientes con antecedentes de TB referente al virus HTLV-I..... | 59 |
| 4. Importancia de los Resultados..... | 59 |
| VII. Conclusiones..... | 61 |
| VIII. Recomendaciones..... | 62 |
| IX. Referencias Bibliográficas..... | 63 |
| X. Anexos..... | 85 |

RESUMEN

Nuestro país se encuentra dentro de las regiones que se consideran endémicas para el Virus Linfotrópico Humano de células T tipo I (HTLV-I). En el Perú son escasas las investigaciones realizadas sobre la coinfección del virus asociado a pacientes con Tuberculosis (TB) y sobre todo a los pacientes con Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR), por esto resulta importante realizar este tipo de trabajo de investigación. En el presente estudio se trabajó con pacientes clínicamente diagnosticados con TB y TB MDR de los Programas de Control de Tuberculosis (PCT) de 5 hospitales pertenecientes a la Red Asistencial del Almenara (RAA). Se analizaron 151 muestras de suero de las cuales 58 fueron de pacientes TB y 93 de TB MDR. A todos los pacientes entrevistados se les sensibilizó respecto a la importancia del descartar temprano del virus HTLV-I. Mediante las encuestas clínico-epidemiológicas se colectaron datos demográficos y factores de riesgo que condicionen la asociación virus-bacteria. El diagnóstico serológico para el virus HTLV-I se evaluó en dos etapas, la primera fue la prueba serológica, donde se detecta indirectamente la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II utilizando la técnica serológica de Ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) HTLV I/II (Bioelisa HTLV-I + II 5.0 Biokit); y en la segunda etapa, se empleó la prueba confirmatoria de Electroinmunotransferencia blot (Western blot) INNOLIATM Innogenetics. Los resultados obtenidos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 19 mediante el test del Chi cuadrado. En las muestras obtenidas correspondientes a pacientes TB MDR, se encontró una frecuencia de infección viral de 3,4% (2/58) ubicados en dos rangos de edad consecutivos; y en los TB de 3,2% (3/93), los cuales también se encontraban en rango consecutivo de edad, todos ellos procedentes de Lima con zonas de mayor incidencia para TB. La frecuencia global para la población estudiada fue de 3,3% (5/151). Los

resultados estadísticos no indicaron un nivel de confianza aceptable para la asociación virus-bacteria.

Este es el primer reporte de coinfección de pacientes TB y TB MDR respecto al virus HTLV-I; por lo tanto, se requiere de estudios a futuro donde se realice el diagnóstico temprano del virus para una prevención y tratamiento adecuado.

ABSTRACT

Our country is within the considered endemic regions for human lymphotropic virus T cells (HTLV-I). In Peru there is little research on the associated coinfection patients with Tuberculosis (TB) and especially to patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is so important to this type of research. In the present study we worked with patients clinically diagnosed with TB and MDR TB who belonged to the Tuberculosis Control Program (TCP) of 5 hospitals of the Assistance Network of Almenara (RAA). We analyzed 151 serum samples of which 58 were TB patients and 93 patients were TB MDR. All patients interviewed were sensitized on the importance of early dismissal of HTLV-I virus. In clinical and epidemiological surveys were collected demographic and risk factors that condition the virus bacteria association. The serological diagnosis for the HTLV-I virus was evaluated in two stages, the first is where the serological test indirectly detects the presence of antibodies against the virus HTLV I / II. For this technique was used serological ELISA HTLV I / II (HTLV-I + Bioelisa II 5.0 Biokit), then used confirmatory Western Blot test Innolia Innogenetics TM. The results were analyzed with SPSS version 19 with the chi-square test. In samples obtained from patients with MDR TB was found a frequency of infection of 3,4% (2/58) located in two consecutive age ranges in addition to the origin of Lima and in patients with TB was found viral coinfection 3,2% (3/93) were also in consecutive age range of these patients were also from Lima. The overall frequency for a study population was 3,3% (5/151). The results indicated no statistical confidence level acceptable to the virus-parasite association. This the first report of coinfection of TB / MDR TB compared to HTLV-I virus, this study was conducted in areas of high TB incidence. Therefore it requires future studies where the diagnosis is made early for virus prevention and proper treatment.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Enfermedades asociadas con el Virus Linfotrópico de Células T Humanas tipo I (HTLV-I).

Tabla 2: Distribución de Pacientes con TB y TB MDR.

Tabla 3: Porcentajes de pacientes diagnosticados positivos para TB y TB MDR distribuidos de acuerdo a los Centros Salud usados para el presente estudio.

Tabla 4: Frecuencia de pacientes positivos para TB y TB MDR de acuerdo al rango de edad.

Tabla 5: Diagnóstico de pacientes del PCT de acuerdo al sexo.

Tabla 6: Análisis de la frecuencia de pacientes positivos para TB y TB MDR según su procedencia.

Tabla 7: Análisis de frecuencias y porcentajes de los grupos TB y TB MDR en relación a su estado civil.

Tabla 8: Análisis de frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su grado de instrucción.

Tabla 9: Análisis de frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a sus antecedentes.

Tabla 10: Resultados de Análisis de la coinfección entre el HTLV-I y el grupo de pacientes positivos TB y TB MDR.

Tabla 11: Análisis de frecuencias y porcentajes de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I.

Tabla 12: Frecuencia de individuos positivos para el virus HTLV-I por cada grupo de pacientes de los grupos TB y TB MDR.

Tabla 13: Análisis de frecuencias de los rangos de edad en la que se encuentran los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I.

Tabla 14: Análisis de frecuencias respecto a la procedencia de los pacientes que se

encuentran en la que se encuentran los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I

Tabla 15: Análisis de frecuencias del estado civil de los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I.

Tabla 16: Análisis de frecuencias del grado de instrucción de los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I.

Tabla 17: Análisis de frecuencias respecto a los pacientes positivos para el virus HTLV-I que presentaron un episodio anterior de TB.

Figura 1. Estructura genómica del Virus Linfotrópico de Células T Humanas tipo I (HTLV-I).

Figura 2. Ciclo de replicación viral del HTLV-I.

Figura 3. Estimación de defunciones por TB en el 2009.

Figura 4. Total de sueros colectados de los 5 hospitales de la Red Asistencial del Almenara

Figura 5. Reactivos del Kit Bioelisa HTLV-I+II 5.0 para la detección de anticuerpos del virus HTLV-I realizado en el Laboratorio de Virología Clínica y Molecular- UNMSM.

Figura 6. Resultados de la placa de Elisa HTLV – I/II.

Figura 7. Reactivos del Kit INNO-LIA HTLV I/II, para la detección de anticuerpos del virus HTLV-I realizado en el Laboratorio de Virología Clínica y Molecular UNMSM.

Figura 8. Resultados del inmunoensayo enzimático Inmunolot HTLV I/II INNNO-LIA™.

Figura 9. Frecuencia de pacientes TB y TB MDR.

Figura 10. Frecuencia de pacientes según a los PCT de acuerdo a los centros de Salud

Figura 11. Análisis de frecuencia de pacientes TB y TB MDR según los rangos de edad.

Figura 12. Frecuencia de pacientes con TB y TB MDR respecto al sexo.

Figura 13. Frecuencia de pacientes TB y TB MDR positivos de acuerdo a la procedencia.

Figura 14. Análisis de frecuencias y comparación de los grupos TB y TB MDR en relación a su estado civil.

Figura 15. Análisis de frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su grado de instrucción.

Figura 16. Comparación de los grupos TB y TB MDR con antecedentes de TB.

Figura 17. Frecuencia de coinfección del virus HTLV-I y los grupos de estudio TB y TB MDR.

Figura 18. Porcentajes de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I.

Figura 19. Comparación de frecuencias de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I en relación a su estado civil.

Figura 20. Comparación de frecuencias de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I en relación a su grado de instrucción.

Figura 21. Rangos de edad donde se encontraron ubicados los pacientes TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I.

Figura 22. Comparación de frecuencias de los pacientes TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I que presentaron antecedentes de TB.

I. INTRODUCCIÓN

El Virus Linfotrópico Humano de células T tipo I (HTLV-I), fue el primer retrovirus humano descubierto en 1980 por Poiesz *et al.*; la infección por HTLV-I se ha descrito en muchas regiones del mundo como Japón (Van Dooren *et al.*, 1998), África (Saxinger *et al.*, 1984), Oceanía (Nerurkar *et al.*, 1993), el Caribe (Caribbean Epidemiology Center, 1990) y América del Sur (Gotuzzo *et al.*, 2000). Estudios anteriores revelan que Brasil, Colombia y Perú constituyen un área endémica para HTLV-I, ya que entre el 2 y 10% de la población adulta sana está infectada (Zurita *et al.*, 1997). Los individuos infectados con HTLV-I desarrollan anticuerpos contra el virus y se convierten en portadores de por vida, con un riesgo del 1 al 4% de desarrollar algunas manifestaciones de la enfermedad (Ball de Picón *et al.*, 2004).

En Brasil se realizaron varios trabajos de investigación sobre la asociación del virus HTLV-I en pacientes con TB, en uno de ellos se afirma que el HTLV-I genera una mayor susceptibilidad al desarrollo de la infección por TB (Marsh 1996; Bastos *et al.*, 2009). También en 1997, Pedral-Sampaio *et al.*, demostraron que los pacientes con TB son más susceptibles a complicaciones por la presencia de la infección por HTLV-I y aún más en los pacientes con ambas infecciones retrovirales (VIH y HTLV-I); Marinho *et al.*, en el 2005 demostraron que los pacientes coinfectados con TB/HTLV-I presentaron una letalidad de hasta 25% en comparación con un 8% en aquellos que no presentaron la coinfección. Otro estudio, precisa que una región endémica para HTLV-I aumenta el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, donde este riesgo puede influir en la transmisión de la TB (Bastos *et al.*, 2009).

Reportes anteriores indican que en el Perú, la infección por HTLV-I se presenta frecuentemente en los pacientes hospitalizados con TB y se asocia con mayor mortalidad durante la hospitalización; también sugieren que la infección por HTLV-I

puede aumentar la susceptibilidad de un individuo a la tuberculosis, donde el HTLV-I influencia en la respuesta inmune (Verdonck *et al.*, 2008, 2004).

La principal vía de infección del HTLV-I es la vía sexual, también se transmite de madre a hijo; y en cuanto a su patogenicidad la mayor cantidad de seropositivos continúan asintomáticos toda su vida. El diagnóstico es clínico y biológico tanto en la sangre como en líquido cefalorraquídeo. El virus desarrolla dos anatomías patológicas asociadas al HTLV-I como: la Paraparesia Espástica Tropical (PET) y la Leucemia de Células T del Adulto (ATL); en cambio, la fisiopatología continúa siendo un misterio y por ello no existe aún ningún tratamiento. Es sólo la prevención, la medida que parece dirigir la extinción progresiva de estas dos variedades de patologías principales de esta enfermedad (Gotuzzo *et al.*, 2010).

Por todo lo expuesto anteriormente, la coinfección entre TB y HTLV-I merece especial atención, por lo que se propone estudiar los factores de riesgo que condicionan a esa letalidad en los pacientes diagnosticados clínicamente con TB y TB MDR que acuden a los PCT de 5 hospitales de la Red Asistencial Almenara.

II. MARCO TEÓRICO

1. VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T TIPO I (HTLV-I)

1.1. Breve Reseña Histórica

Sobre la evolución de los estudios del virus HTLV-I se consideran tres etapas: los inicios, la precisión en la patología humana de un retrovirus (HTLV-I) y el estado actual de las investigaciones en su relación con otras patologías.

Los estudios de los retrovirus y su relación con la patología humana comienza después de la Segunda Guerra Mundial, a mediados del siglo XX, Phlippe Vigier junto a Luc Montagnier estudiaba el retrovirus del Sarcoma de Rousen en pollos pues se pensaba que estos retrovirus de animales podían transformarse en cancerígenos. Para ello era indispensable comprender por qué el ARN viral de una célula infectada podía hacer una copia de ADN. La respuesta la ofrecieron David Baltimore y Howard Temin, en junio de 1970 al aislar la transcripción inversa (Berini, 2010).

En 1972, en el Instituto Pasteur se creó la unidad de Oncología dirigida por Luc Montagnier y en Estados Unidos se impulsó la investigación del cáncer donde aparecieron las primeras publicaciones de Robert Gallo sobre los retrovirus; a fines de los años 70's, un pensamiento común unió a los dos investigadores: encontrar la causa de los cánceres en la leucemia humana (Berini, 2010). Se ha considerado por diversos autores a Gallo *et al.*, como los descubridores del HTLV-I siendo el primer retrovirus humano identificado (Cuba, 2004). El HTLV-I se aisló a partir de un paciente norteamericano de raza negra que padecía de un linfoma cutáneo (Poiesz *et al.*, 1980). Luego, en 1982 se descubrió el HTLV-2, de un paciente norteamericano con una leucemia T atípica a tricoleucocitos (Kalyanaraman *et al.*, 1982).

En el Perú la primera observación con relación a HTLV-I fue la tesis de Rodríguez, M. (1952), quien estudió la neuropatología de las paraplejas denominadas degenerativas en 24 casos de sexo masculino y 2 de sexo femenino donde se visualizaron por primera vez imágenes inflamatorias de la desmielización de los cordones laterales de la médula. En 1988 se confirmó la relación entre el HTLV-I y la paraplejia por Johnson, R. y Cuba, J. A partir de 1989, los trabajos relacionados al HTLV-I fueron seguidos por las publicaciones de diversos científicos hasta la actualidad.

1.2. Clasificación

El virus HTLV-I pertenece a la familia *Retroviridae* por sus propiedades fisicoquímicas (Poiesz *et al.*, 1980), a la subfamilia *Oncoviridae* y al género Deltarretrovirus, distinguiéndose dos tipos virales principales: el HTLV-I y el HTLV-II. Los HTLVs derivan filogenéticamente de los Virus Linfotrópicos T de Simios (STLV) que en conjunto se clasifican como Virus Linfotrópicos T de Primates (PTLVs) (Wolfe *et al.*, 2005).

El HTLV-I se clasifica filogenéticamente en 7 subtipos bien caracterizados: el subtipo cosmopolita HTLV- Ia (Miura *et al.*, 1994; 1997); en África Central HTLV- Ib (Hahn *et al.*, 1984; Vandamme *et al.*, 1994) y HTLV- Id (Mahieux *et al.*, 1997), en Melanesia HTLV- Ic (Gessain *et al.*, 1991; Bastian *et al.*, 1993), en Zaire HTLV- Ie, en Gabón HTLV- If (Salemi *et al.*, 1998); y en Camerún el subtipo HTLV- Ig (Wolfe *et al.*, 2005; Proietti *et al.*, 2005).

Dentro del subtipo cosmopolita o HTLV- Ia, se identifican 5 subgrupos: el subgrupo A o Transcontinental que incluye Norte y América del Sur, Suráfrica y Japón; el subgrupo B o Japonés que, además, contiene los países de Colombia, Brasil y Perú;

el subgrupo C o del África Occidental/Caribe; el subgrupo D o África del Norte; y además del nuevo subgrupo E o de negros peruanos. (Chávez *et al.*, 2004; Van Dooren *et al.*, 1998).

1.3. Estructura de la partícula viral

El virión del HTLV-I, partícula envuelta de 100nm de diámetro (Pasquier, 2004), se ha clasificado por su morfología como retrovirus tipo C de mamíferos. La envoltura contiene espigas compuestas por las proteínas de envoltura de gp21 y gp46, la transcriptasa reversa y la proteasa funcional están íntimamente asociadas con el RNA genómico del virus y encerradas en las proteínas de la nucleocápside p15, p24 y p19. El genoma viral es un dímero de RNA⁺ al cual se le liga una molécula de RNA de transferencia (tRNA pro), que sirve como cebador en el proceso de síntesis de DNA dirigido por la transcriptasa reversa (Tangy, 1996).

El material genético del HTLV-I está constituido por dos moléculas de RNA de cadena simple, idénticas entre sí y de polaridad positiva, y una vez en el interior del linfocito T es incorporado a su DNA, convirtiéndose en un provirus (Cann & Chen 1996).

1.4. Estructura genómica

La estructura genómica del HTLV-I, es similar a los demás retrovirus, ya que posee las regiones genómicas conocidas como gag, pol, env y las secuencias terminales repetidas largas (LTRs). Por su parte, gag codifica para las proteínas “core” p19 y p21, pol para una DNA polimerasa dependiente de RNA (transcriptasa reversa) y env para una glicoproteína de transmembrana (gp21) y una de envoltura externa (gp46) (Goon *et al.*, 2004). Una particularidad del virus es que presenta una región

adicional llamada pX., la cual codifica para las proteínas Tax, Ref, Tof, Rof y posiblemente otras que son producto del procesamiento alternativo del mRNA (Yoshida, 2005).

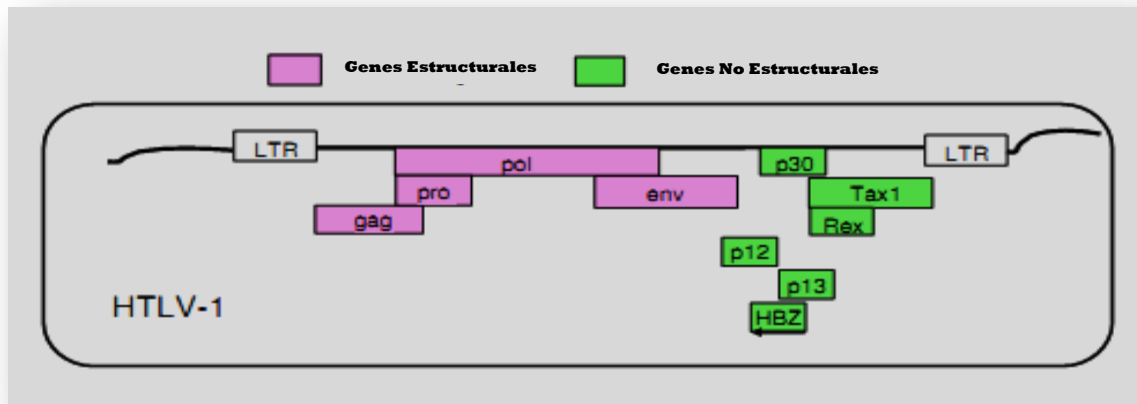


Figura 1. Estructura genómica del Virus Linfotrófico Humano de Células T tipo 1 (HTLV-I) (Higuchi & Fujii, 2009).

Las proteínas Tax 1 y Rex regulan la replicación viral y la expresión de proteínas virales. La primera corresponde a una fosfoproteína de 40 kDa, responsable de la activación de las secuencias LTRs virales y de la modulación de la transcripción de genes celulares que codifican para diversas interleuquinas y receptores de ellas (Mogensen & Paludan, 2001). Tax 1 está relacionada también con el aumento en la expresión de factores de transcripción y proto-oncogenes, y con la represión de la expresión de genes que participan en la reparación del DNA y apoptosis, generando un ambiente propicio para la eficiente transformación de células T (Barmak *et al.*, 2003; Marriott & Semmes, 2005).

1.5. Replicación viral

El blanco principal del virus HTLV-I son los linfocitos T-CD4+ y en mucha menor cantidad los linfocitos T-CD8+, los cuales son el vehículo de transmisión a través de diferentes vías (Edlich *et al.*, 2000; Goon *et al.*, 2004; Lezin *et al.*, 2005). El ciclo de replicación de los HTLVs, como en otros virus, puede dividirse en las siguientes etapas: adsorción, penetración de la nucleocápside, liberación del genoma, inserción del genoma, transcripción y producción de proteínas y genoma, ensamblaje, brotación y maduración.

La primera etapa del ciclo de multiplicación viral, la adsorción, ocurre a través de receptores de superficie celular que reconocen a las glicoproteínas de la envoltura viral, principalmente la gp46. En el año 2003 se propuso al transportador 1 de la glucosa (GLUT-1) como receptor del HTLV-I/II, el cual se halla expresado en todas las superficies celulares de los vertebrados (Yasunaga & Matsuoka, 2003; Manel *et al.*, 2004; Kinet *et al.*, 2007). Hallazgos más recientes sugieren que el ingreso del HTLV-I a la célula se encuentra mediado por la formación de un complejo ternario sobre la superficie celular formado por las proteínas de envoltura del virus, GLUT-1, proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs) y neuropilina-1 (NRP-1) (Lambert *et al.*, 2009). Por su parte, el virus HTLV-I se une eficientemente tanto a células CD4+ como CD8+. Luego del reconocimiento de las glicoproteínas de envoltura, la envoltura viral se fusiona con la membrana plasmática, lo que posibilita el ingreso de la nucleocápside al citoplasma. En el citoplasma, por decapsidación, se libera el ARN viral. Este ARN genómico es copiado en una cadena simple de ADN por acción de la transcriptasa reversa viral dando lugar a un híbrido de poca estabilidad. El ARN es degradado por la ARNasa H, y a partir del ADN monocatenario se forma ADN doble cadena, el que es transportado al núcleo donde se integra al genoma celular por acción de la integrasa viral. El ADN viral integrado o provirus está ya en condiciones

de ser transcripto a ARN genómico, aunque puede permanecer como tal tanto tiempo como la célula sea viable. Cabe señalar que los HTLVs no se integran en ningún locus específico sino que su integración es totalmente al azar (Wattel *et. al.*, 1996).

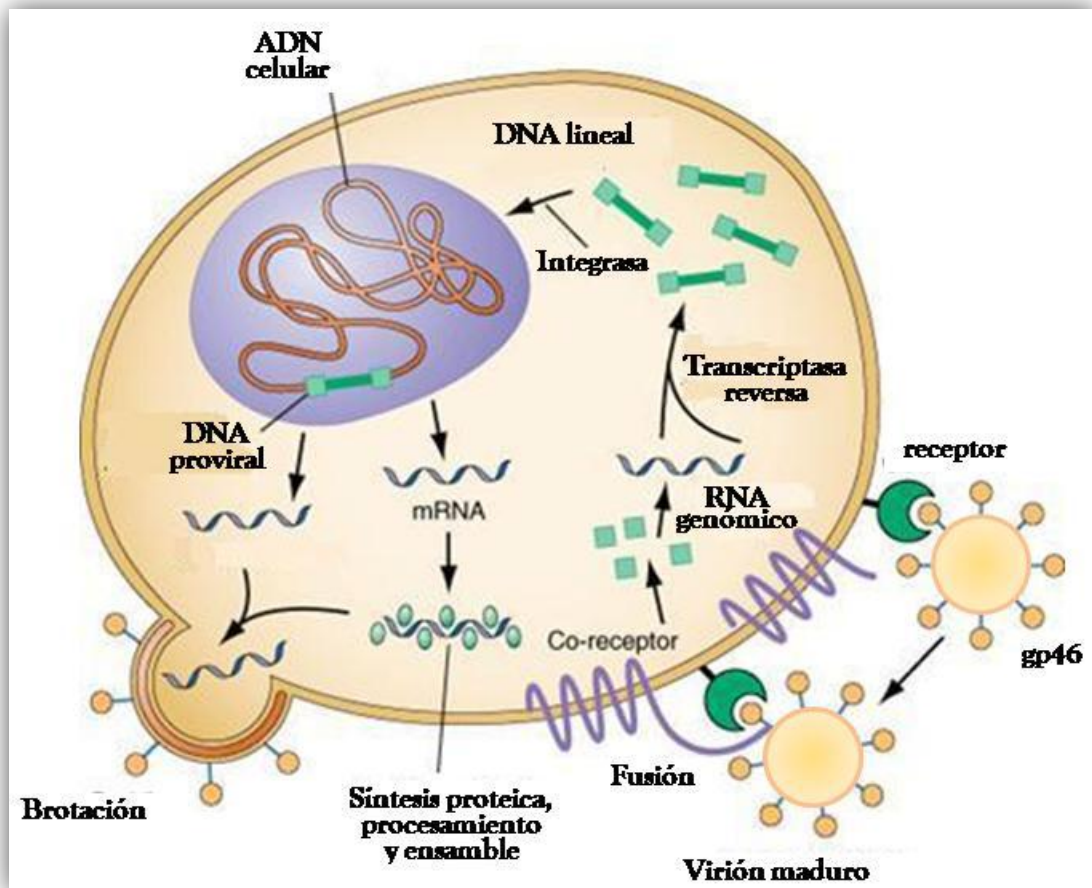


Figura 2. Ciclo de replicación viral del HTLV-I (Eirin, 2011)

La transcripción del provirus genera tres moléculas diferentes de ARNm. La de mayor tamaño, también llamado ARN genómico, puede ser utilizado para ser encapsidado dentro de las nuevas partículas virales o bien puede ser traducido para producir un precursor (p55) de los genes gag y pol que luego de ser procesado produce tres proteínas: p19 (matriz), p24 (cápside) y p15 (nucleoproteína). Además, a partir de ese mismo ARNm es traducida la proteasa y la transcriptasa reversa. El segundo ARNm codifica el gen env del cual deriva un precursor de 61 – 69 Kd, dependiendo el grado de glicosilación. Este precursor luego es procesado en dos productos finales: la gp46 (superficie) y gp21 (transmembrana). Por último, un tercer

ARNm codifica las proteínas de la región pX: p40Tax, p27Rex y p21Rex (Zaninovic *et. al.*, 1992).

El ensamblaje de las proteínas y los ARNs genómicos tiene lugar en la proximidad de la membrana plasmática, donde previamente se han insertado las proteínas de envoltura ya glicosiladas. Esto posibilita que durante la brotación la progenie viral adquiera su envoltura con lípidos y proteínas pertenecientes a la célula huésped, entre ellas, las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Después de integrado como provirus al genoma celular, los HTLVs también pueden multiplicarse por expansión clonal de la célula huésped durante la división celular, siendo éste el mecanismo principal de replicación de éstos virus (Wattel *et.al.*, 1996). A diferencia del HIV que posee una variabilidad genómica importante, los PTLVs son relativamente estables. Esta escasa variabilidad genética se debe principalmente a la ausencia o baja frecuencia de ciclos replicativos durante la infección persistente. Durante esta etapa, la única manera que tiene el virus de multiplicarse es mediante la expansión clonal de las células que hospedan al virus (Van Dooren *et. al.*, 2004). Esta baja variabilidad ha sido utilizada como herramienta molecular para una mejor comprensión del origen, evolución, y diseminación de estos retrovirus.

2. VÍAS DE TRANSMISIÓN

En el Perú la infección por HTLV-I tiene un comportamiento endémico encontrándose condiciones que facilitan su transmisión las que se pueden dividir en factores biológicos y epidemiológicos (Alarcón *et. al.*, 2011). Entre los primeros se debe destacar las características en la composición de la leche materna que favorece la replicación del virus (Li *et. al.*, 2004; Moriuchi M. & Moriuchi H., 2001); entre los factores epidemiológicos destacan la costumbre ampliamente difundida de la lactancia materna prolongada (Wiktor S. *et. al.*, 1997), la elevada prevalencia en gestantes y el

incremento de la prevalencia con la edad (Zurita S. *et al.*, 1997; Juscamaita Z. *et al.*, 2004; Alarcón J. *et al.*, 2006).

Se describen como principales vías: el contacto heterosexual y en las mujeres aumenta la prevalencia con la edad; la transmisión vertical a través de la lactancia materna mediante linfocitos infectados en la leche y el calostro; la transmisión por vía transplacentaria y/o perinatal; y la vía parenteral (Toro *et al.*, 2002). También se ha descrito la transmisión a través de la saliva, no sólo por el RNA genómico viral en la saliva de pacientes con ATL, sino también por la determinación de anticuerpos contra proteínas virales en el fluido oral de individuos seropositivos (Lins, L. *et al.*, 2012; Soto L. *et al.*, 1995; Ishihara S. *et al.*, 1994).

3. GRUPOS DE RIESGO

HTLV-I es uno de los virus ampliamente estudiados, que se encuentra diseminado en gran parte del mundo afectando aproximadamente entre 15 y 25 millones de personas (Proietti *et al.*, 2005). Sin embargo aún no se tiene una cifra exacta del número de individuos infectados en el mundo debido a que los estudios de prevalencia e incidencia varían entre regiones y grupos poblacionales.

La mayoría de los estudios epidemiológicos de tamizaje serológico para HTLV-I han sido realizados en donantes de sangre, mujeres gestantes en áreas endémicas y en poblaciones vulnerables (trabajadoras sexuales, homosexuales, inmigrantes de áreas endémicas, usuarios de drogas Intravenosas (UDI) y parejas sexuales o descendientes de personas infectadas en áreas no endémicas. (Ferreira *et al.*, 2010; Hlela *et al.*, 2009; Gotuzzo *et al.*, 2004).

Kamiura *et al.*, en 1989 realizaron en Japón, un país de alta endemicidad, los primeros estudios para detectar la infección de este virus en mujeres embarazadas donde se reportaron cifras de prevalencia de hasta el 7.1% en el año 1989, después se realizaron programas de prevención de ATL donde se incluía a ésta población, lográndose la disminución de la tasa de transmisión madre-hijo del 20% al 3% (Hino *et al.*, 1996).

La prevalencia del HTLV-I en donantes de sangre es variable en diferentes países del mundo, esto según la región geográfica estudiada. En áreas no endémicas se reportaron prevalencias de HTLV-I de 0.01% en Estados Unidos, 0.03% en Canadá, 0.002% en Noruega, 0.003 en Francia y 0.0056% en Grecia (Tseliou *et al.*, 2003; Stigum *et al.*, 2000).

Existen áreas endémicas como Japón donde la prevalencia en donantes de sangre llegó a ser de 13.14%, en Martinica entre 3-5% y en Trinidad y Tobago de 1.5% (Chiyoda *et al.*, 2001). Carneiro-Proietti *et al.*, (2002) reportaron que en países de Centro América como Jamaica y Trinidad la prevalencia fue de 5% en la población general.

La prevalencia de HTLV-I en donantes de sangre de Argentina, Brasil, Colombia y Perú, dependiendo del área estudiada, puede llegar hasta el 2%; considerándose éstas como áreas de prevalencia baja (Gastaldello *et al.*, 2004; Kazanji *et al.*, 2003; León *et al.*, 2003; Sánchez–Palacios *et al.*, 2003).

En países endémicos en un grupo de mujeres embarazadas sanas de bajo riesgo, se mostró una prevalencia para HTLV-I de 1,93% en Martinica (Mansuy *et al.*, 1999), mientras que en mujeres de origen Quechua de Cuzco y Quillabamba de Perú se detectó un 2,3% (Zurita *et al.*, 1997).

En Salvador, Bahía (Brasil) 0,7% a 0,88% de mujeres embarazadas de bajo nivel socio económico son HTLV-I positivas (Bittencourt *et al.*, 2001). Estudios actuales en mujeres embarazadas en países no endémicos de Europa, mostraron que la prevalencia del HTLV-I/II no superaba el 0.02%, además era 6 veces mayor que en donantes de sangre de la misma área (Taylor *et al.*, 2005).

En poblaciones de usuarios de drogas intravenosas (UDI) se encontraron seroprevalencias para HTLV-I que llegan al 30%, según la región estudiada (Robert-Guroff *et al.*, 1986). La prevalencia de los UDI de Europa y Estados Unidos no supera el 0.3% contrariamente a lo que ocurre en Brasil donde el HTLV-I es el tipo viral más frecuente en esta población con 12.6% (De la Fuente *et al.*, 2006; Zunt *et al.* 2006; Guimaraes *et al.*, 2001; Desgrames *et al.*, 1996).

En las poblaciones de trabajadoras sexuales (TS), en países donde el HTLV-I es endémico como Japón, Zaire, Perú y Brasil la prevalencia varía de 2.8% a 7.3%; en áreas no endémicas como España y Singapur, la prevalencia no supera el 0.6% (Belza 2004; Trujillo *et al.*, 1999; Bellei *et al.*, 1996; Delaporte *et al.*, 1995; Nakashima *et al.*, 1995; Sng *et al.*, 1991).

El grupo poblacional de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) presentan prevalencias de HTLV-I de acuerdo a las áreas de endemidad; en Perú se encontró un 1.8%, en Europa y Estados Unidos no supera el 0.4%. (La Rosa *et al.*, 2009; Ward *et al.*, 1999; Aboulafia *et al.*, 1991).

4. EPIDEMIOLOGIA

Las principales regiones endémicas en el mundo para la infección de HTLV-I son Japón, el Caribe, América Central y del Sur, África Ecuatorial, Oriente Medio y Melanesia (Mueller *et al.*, 1996; Levine & Blattner, 1987) (Anexo 1).

En América del Sur que tiene alrededor de 350 millones de habitantes en 13 países, la infección por HTLV-I ha sido reportada en la mayoría de ellos (Carneiro-Proietti *et al.*, 2002). Países como Colombia (Fujiyama 1993; Maloney *et al.*, 1989), Venezuela (Merino 1984), Bolivia (Tsugane 1988), Brasil (Talarmin *et al.*, 1999; Salemi *et al.*, 1998; Fujiyoshi *et al.*, 1995; Maloney *et al.*, 1992), Perú (Gotuzzo *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 1988), Chile (Cartier *et al.*, 1993) y Argentina (Bouzas *et al.*, 1990).

También existen regiones endémicas con cifras muy elevadas ($\geq 15\%$) por ejemplo, en las islas del sudoeste de Japón, algunas áreas de África, así como en Melanesia e islas Seychelles (Mueller *et al.*, 1990). Además se encontraron endemias con cifras intermedias (5-14%) en el Caribe y algunas regiones de África Occidental. Así como cifras bajas ($<5\%$) en Australia y en algunos países centroamericanos como Honduras (De Rivera, 1995), Panamá (Reeves, 1990).

5. ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS HTLV-I

El HTLV-I se encuentra asociado a desórdenes linfoproliferativos como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) (Ball de Picón *et al.*, 2004) y con desórdenes autoinmunes, como la mielopatía asociada a HTLV-I / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/PET) (Best *et al.*, 2006; Goncalves *et al.*, 2008). La infección por HTLV-I parece atribuir un riesgo incrementado para el desarrollo de algunas

infecciones específicas como dermatitis infectiva en niños (La Grenade *et al.*, 1998) y adultos (Bittencourt *et al.*, 2006), sarna noruega (Rengifo *et al.*, 2007), formas severas de estrongiloidiasis (Gotuzzo *et al.*, 1996), uveítis (Yukawa *et al.*, 2006) y una mayor susceptibilidad al desarrollo de infección por TB (Marsh 1996; Bastos *et al.*, 2009).

Tabla1. Enfermedades asociadas con el Virus Linfotropico Humano de Células T tipo I (HTLV-I) (Gotuzzo 2010).

| Categoría | Enfermedad | Evidencia para la asociación con HTLV-I |
|----------------------------|--------------------------------|--|
| Enfermedades neoplásicas | Linfoma/leucemia del adulto | Reporte de casos, estudio caso control, cohorte, modelo animal |
| | Linfoma cutáneo | Reporte de casos |
| Síndromes inflamatorios | Paraparesia espástica tropical | Reporte de casos, estudio caso control, cohorte, modelo animal |
| | Uveítis | Reporte de casos, estudio caso control, modelo animal |
| | Artropatía | Reporte de casos, estudio caso control, modelo animal |
| | Síndrome del ojo seco | Reporte de casos, modelo animal |
| | Polimiositis | Reporte de casos, modelo animal |
| | Tiroiditis | Reporte de casos |
| | Alveolitis | Reporte de casos |
| | Estrongiloidiasis | Reporte de casos, estudio caso control, cohorte |
| Complicaciones infecciosas | Tuberculosis | Reporte de casos, estudio caso control |
| | Lepra | Reporte de casos, estudio caso control |
| | Sarna | Reporte de casos |
| | Bronquiectasias | Reporte de casos |
| | Paracoccidiodomicosis | Reporte de casos |
| | Dermatitis infectiva | Reporte de casos |

6. SISTEMA INMUNE ASOCIADO AL HTLV-I

HTLV-I es un virus de cadena RNA simple y la transcriptasa reversa es capaz de evadir la respuesta inmune. Reportes han indicado que algunos factores derivados del hospedero y específicos al virus pueden regular la expresión génica del provirus integrado y podría provocar un gran impacto en el curso de la enfermedad durante y después de la infección primaria (Carvahlo *et al.*, 2004). El HTLV-I permite la transcripción a DNA viral para integrarse en el genoma del hospedero. Así, el virus es capaz de evadir la respuesta inmune. Reportes han indicado que algunos factores derivados del hospedero y específicos al virus pueden regular la expresión génica del provirus integrado y podría provocar un gran impacto en el curso de la enfermedad durante y después de la infección primaria (Carvahlo *et al.*, 2004). Además HTLV-I infecta predominantemente a las células T CD4 induciendo a su activación y la

proliferación de las células T CD4 y CD8. También genera la alta producción de citoquinas proinflamatorias como: TNF- α y IFN- γ (asociados al daño del sistema nervioso central y el desarrollo de la Mielopatía asociada a HTLV-I (HAM)) (Jacobson 2002; Santos *et al.*, 2004).

Estudios recientes han demostrado que el gen HBZ, desempeña un papel crítico en varios aspectos de la biología de HTLV-I. Este gen HBZ en sí también puede contrarrestar la respuesta inmune, pues se ha encontrado que puede inhibir las respuestas del IFN de tipo 1 cuando transfecta las células mononucleares de la sangre periférica (Douville, 2011). La proteína Tax que es propia del virus HTLV-I genera una alta producción de algunas citoquinas y receptores implicados en el crecimiento de células T (IL-2, IL-2 receptor, GM-CSF, IL-15 receptor e IL-15), también juega un rol importante en la persistencia de células CD8 sobre todo en pacientes con HAM/TSP, la expresión de RNAm de esta Interleuquina en pacientes con HAM/PET es mayor, se asocia a la prevención de la apoptosis y a contribuir con la proliferación de linfocitos (Waldmann *et al.*, 2001) (Anexo 2).

7. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA TUBERCULOSIS

Los microorganismos causales de la TB se incluyen, taxonómicamente, en el orden de los Actinomycetales y en la familia *Mycobacteriaceae*. La TB está producida por uno de los cuatro microorganismos que integran el complejo *M. tuberculosis*, que son: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. Sin lugar a dudas, la TB producida por *M. tuberculosis* es la más importante desde el punto de vista sanitario y la que produce la gran mayoría de los cuadros clínicos de esta enfermedad (Caminero *et al.*, 1998).

Pese a que se dispone de un tratamiento efectivo, la enfermedad continua presente en el escenario mundial, además existen barreras de acceso a los servicios

de salud para un tratamiento precoz, lo cual lleva a las personas portadoras a estados crónicos (bacilíferos), donde se pueden llegar a contagiar de 10 a 15 individuos, generalmente los contactos cercanos del paciente en su grupo familiar, laboral; esto ocasiona un impacto biopsicosocial, socioeconómico, laboral, en la salud de la población (WHO, 2008).

En el mundo existen un estimado de 1,9 millones de muertes por TB, también se producen 9 millones de casos nuevos al año, el 95% se ubica en los grupos vulnerables de países pobres y más poblados. La TB se considera la segunda prioridad internacional en salud pública, se registra un portador por cada tres personas en el mundo (WHO, 2010). En cuanto a la distribución por edad, se ha encontrado que en países de alta incidencia la TB afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, mientras que en países de baja incidencia la enfermedad se presenta con más frecuencia en mayores de 60 años (Torres *et al.*, 2007).

Existe una distribución de nuevos casos de TB existentes en el mundo por países con una incidencia de 9,4 millones (rango de 8,9 millones-9,9 millones) en el mundo equivalente a 137 casos por 100 000 hab. (WHO, 2010). A nivel mundial, la cifra anual de nuevos casos de TB sigue aumentando ligeramente debido a que el crecimiento demográfico contrarresta las lentas reducciones de las tasas de incidencia. En el 2009, se estimó que la prevalencia estaba entre 12 y 16 millones de casos con 9,4 millones de casos nuevos. Se calcula que para ese mismo año murieron de tuberculosis 1,3 millones de personas. (WHO, 2011) (Figura 3). Y una proporción de coinfección TB/VIH de 6.8% dando lugar a aproximadamente 1,3 millones de muertes (WHO, 2008).

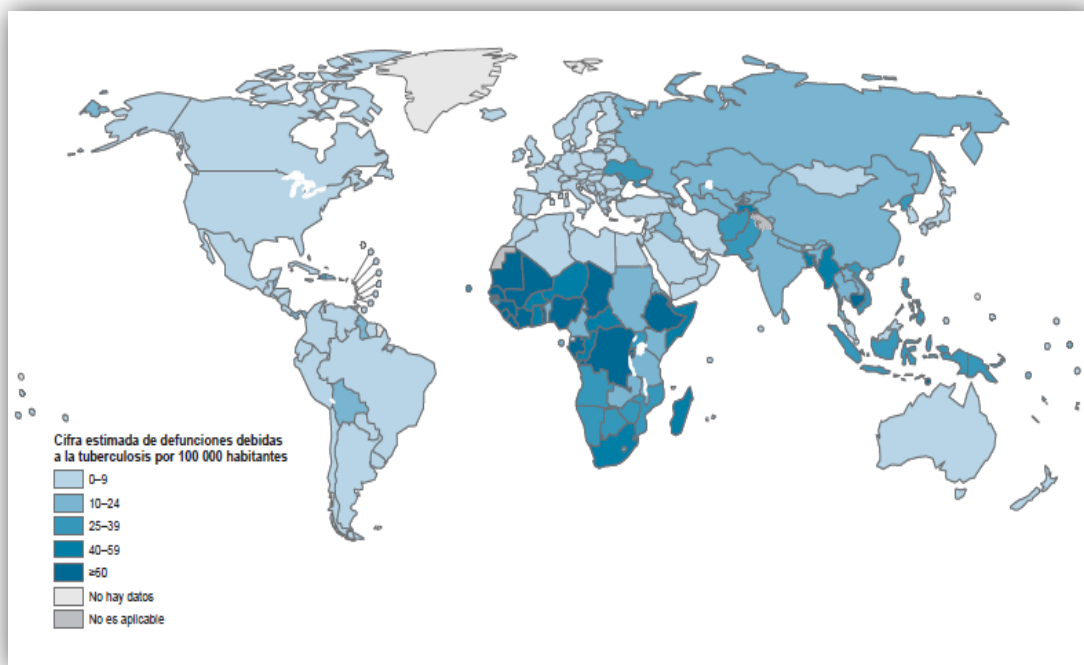


Figura 3. Estimación de defunciones por TB en el 2009. (Estadísticas Sanitarias Mundiales, 2011)

Según distribución geográfica la TB se concentra en países en vías de desarrollo, donde prevalecen las condiciones de pobreza, expansión del VIH, falta de voluntad política que en su conjunto tienen implicaciones en los programas de prevención y control de la TB (García, 2001).

7.1. TUBERCULOSIS EN EL PERU

El Perú tiene una de las más altas tasas de incidencia en las Américas, con 172 casos por 100 000 habitantes en 2005 (Suarez, 2001/WHO report 2007).

La incidencia no es uniforme a lo largo del territorio nacional, concentrándose principalmente en Lima, Callao, Ica, Moquegua, Tacna, Puno, Madre de Dios, Cuzco y Loreto, donde se encuentran tasas por encima del promedio nacional (MINSA, 2004). Esta enfermedad afectó a más de 32 mil peruanos durante el año 2008 (PEM-MINSA, 2009).

7.2. TIPOS DE TUBERCULOSIS

7.2.1. Tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar rara vez es contagiosa (excepto en el caso de tuberculosis de la laringe, enfermedad de la cavidad oral o de la laringe o abscesos o lesiones donde la concentración de organismos es alta). Sin embargo, la transmisión desde localizaciones extrapulmonares se ha reportado durante procedimientos que generan aerosoles, como autopsias y manipulación de tejidos infectados. (National Tuberculosis Center Curry 2008)

7.2.2. Tuberculosis simple

La tuberculosis pulmonar (TB) es una infección crónica de orden mundial, es por esto que representa un problema de salud pública, sobre todo para aquellos países en vías de desarrollo (Aponte & Hernández, 2011).

7.2.3 Tuberculosis drogorresistente (TB DR)

La tuberculosis drogorresistente se refiere a un caso de tuberculosis el cual muchas veces es pulmonar donde el paciente elimina bacilos resistentes a uno o más fármacos antituberculosos (MINSA, 2006).

7.2.4. Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR)

La TB Multidrogorresistente es cuando la bacteria de *M. tuberculosis* es resistente, por lo menos, a los dos fármacos de primera línea más efectivos para el tratamiento de TB: Isoniazida y Rifampicina. (MINSA, 2006).

7.2.5. Tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR)

La tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR) es un tipo poco común de la tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR). Es resistente a casi todos los medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, incluso los dos mejores medicamentos de primera línea: la isoniacida y la rifampina. La tuberculosis XDR además es resistente a los mejores medicamentos de segunda línea: la fluoroquinolona y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables (es decir Amikacina, Kanamicina o Capreomicina) (CDC, 2010).

III. ANTECEDENTES DE COINFECCIÓN

Cuando el virus HTLV-I infecta los linfocitos CD4, importantes en la respuesta inmune, predispone al paciente a la Tuberculosis (Marsh, 1996), a esto llamamos coinfección. Muchos trabajos reportan esta coinfección, pues se sabe que los retrovirus como el HTLV-I disminuyen las defensas del sistema inmune propiciando la aparición de enfermedades oportunistas como la TB que se puede complicar generando una drogoresistencia. Algunos trabajos de investigación descritos a continuación evidencian la asociación entre HTLV-I y TB.

Las personas con TB tienen una respuesta hipersensible retardada a PPD (Hisada *et al.*, 1999) y los seropositivos para HTLV-I tienen una respuesta hipersensible a la TB, según reportes, es debido a que han tenido una persistencia de TB en su historia familiar y es común en pacientes seropositivos (Matsuzaki 1993), también estudios de caso control indican una alta prevalencia de HTLV-I en pacientes con TB (Marinho, 2005).

En nuestro país una investigación realizada sobre la asociación entre la infección por el Virus Linfotrópico Humano de células T tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis; según Verdonck *et al.* (2004), describen que los pacientes que se consideraron en el estudio ingresaron con el diagnóstico de TB a los servicios de hospitalización del Hospital Nacional Cayetano Heredia, los cuales fueron entrevistados y sometidos a pruebas diagnósticas y confirmativas para la infección por HTLV- I. Se revisaron sus historias clínicas y los libros de altas de 193 pacientes con el diagnóstico de TB, de los cuales 14 (7.3%) pacientes tuvieron HTLV-I. En el estudio de regresión logística múltiple la condición de HTLV-I positivo se asoció significativamente con la muerte de pacientes durante la hospitalización, independientemente de otras variables. Estos resultados sugieren que no sólo la

infección por el VIH, sino también la infección por HTLV-I pueden agravar el curso clínico de TB. Se demostró que la infección por HTLV-I es frecuente entre los pacientes hospitalizados con TB y que existe una relación fuerte e independiente entre la infección por HTLV-I y la mortalidad durante la hospitalización por TB.

Otro estudio de investigación realizado por el mismo autor (Verdonck *et al.*, 2007) fue sobre el virus HTLV-I, frecuente en pacientes ambulatorios con tuberculosis pulmonar en el norte de Lima, Perú; en este reporte se muestra la prevalencia de HTLV-I, HTLV-II y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes ambulatorios con TB, luego se comparó a pacientes infectados con HTLV-I con los pacientes seronegativos. El tipo de estudio fue transversal, se trabajó con 311 pacientes entre 18 a 65 años; los cuales tenían el diagnóstico de TB pulmonar (baciloscopia positiva) reportada en los diferentes centros de salud del norte de Lima. Se encontró que un 5.8% de 18 pacientes con TB estaban infectados con HTLV-I. Las conclusiones del estudio indican que la infección por HTLV-I resultó ser más frecuente en pacientes con TB o en personas con una historia de TB, además se indica que la prevalencia aumenta con la edad, en comparación con estudios realizados de vigilancia endémica en distintas regiones.

En estudios de caso control se observó el incremento del riesgo de tuberculosis con la infección del Virus Linfotrópico Humano de acuerdo a Marinho *et al.*, (2005). El trabajo fue realizado en la ciudad del Salvador (Brasil) en una zona de alta incidencia para TB, participaron 375 pacientes con TB (casos) y 378 sin TB (control), los resultados indicaron que la prevalencia de infección por HTLV-I fue de 32% en pacientes con TB y 4,27% en pacientes sin TB, estadísticamente se observó un aumento significativo del riesgo de TB en personas infectadas por el HTLV-I. Se demostró que la infección por HTLV-I ha mostrado estar asociada con un peor curso de la TB, con letalidad de hasta 25% en las personas infectadas con este virus, en

comparación con el 8% de aquellos que no están infectados, llevando a una mayor prevalencia en los casos hospitalizados.

La coinfección de los retrovirus VIH / HTLV, reportados en otros países como Brasil en el estado de Bahía por Pedral-Sampaio *et al.* (1997), indican que el estudio realizado en 378 pacientes diagnosticados con TB, a quienes por pruebas serológicas se les hizo la detección y confirmación de VIH-1, HTLV-I y HTLV-II, algunos de estos pacientes contaban con tratamiento de segunda línea por la recaída de la enfermedad. De esta población 32 pacientes tenían HTLV-I y de ellos 8 fallecieron. La causa de muerte en el grupo serológico fue principalmente relacionada con la progresión de la TB. Luego se concluyó que el pronóstico asociado a la TB se ve afectada por la presencia de la infección retroviral y aún más en los pacientes con ambas infecciones retrovirales (VIH y HTLV-I), por lo que también, la mortalidad fue muy alta por eso los pacientes con TB deben ser examinados para la infección retroviral, debido a las implicaciones pronósticas y terapéuticas.

El estudio sobre Prevalencia del Virus Linfotrópico tipo 1 de células T Humanas en Pacientes Hospitalizados con Tuberculosis (Bastos *et al.*, 2009), basados en estudios anteriores sugiere que en el curso clínico de la TB, la respuesta inmunológica de los individuos se ve influenciado por el virus HTLV-I en pacientes que estén coinfectados. Por esto se propuso determinar la prevalencia de la infección por HTLV-I en pacientes hospitalizados en la región endémica del Salvador, Brasil, que se encuentra latente tanto para la infección por HTLV-I y la enfermedad de la infección de TB. Para esto se realizó un estudio transversal en un hospital perteneciente a esta región, en pacientes con la enfermedad pulmonar realizado entre 2006 y 2007, los participantes del estudio fueron entrevistados sobre su actual o último episodio de la TB y se le realizó pruebas serológicas de detección y confirmación para HTLV-I. Se obtuvieron 360 (59,3%) pacientes con una historia actual o pasada de la TB y 50

(8,2%) con una infección por HTLV-I, además 39 (6,4%) tenían HTLV-I y TB. También se encontró que las probabilidades de pacientes con TB que eran positivos para HTLV-I fueron de 2,6 veces las probabilidades que dieran negativo para HTLV-I. Por todo esto se concluyó que en una región endémica, para ambas infecciones, la presencia de HTLV-I aumenta el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, donde este riesgo puede influir en la transmisión de la TB y la epidemiología de la enfermedad en esta comunidad.

En el estudio sobre la Influencia del HTLV-I en la Presentación Clínica, Microbiológica e Inmunológica de la Tuberculosis realizado por Bastos *et al.* (2012), se contaron con 13 casos nuevos de TB asociado a HTLV- I y 25 pacientes con tuberculosis sin asociación al virus, siendo esta la población control. Se les sometió a evaluación clínica, esputo, rayos X respuesta inmunológica y mortandad y se comparó a ambos grupos. No se encontraron mayores diferencias entre ambos en los estudios clínicos, en carga bacteriana más ni en esputo y fallecieron dos pacientes coinfectados. Se encontró entonces que el aumento de la susceptibilidad para la infección de tuberculosis a el HTLV-I en personas infectadas puede deberse a la deficiencia en la producción de TNF- α , y que la gravedad del grado de TB en pacientes co-infectados está relacionado a la mejora de la respuesta inflamatoria Th1, en lugar de su disminución de la capacidad para controlar el crecimiento bacteriano.

De acuerdo a los trabajos expuestos, en el presente estudio deseamos contribuir con el diagnóstico oportuno de HTLV-I en pacientes con TB drogoresistente para ayudar al paciente a un tratamiento específico y adecuado.

IV. MATERIAL Y METODOS

1. MATERIAL BIOLÓGICO

Se estudiaron un total de 151 muestras de suero de pacientes con diagnóstico clínico-microbiológico de TB y TB MDR pertenecientes al Programa de Control de Tuberculosis (PCT) de la Red Asistencial Almenara (RAA) de febrero del 2010 a setiembre del 2011.

2. METODOS

2.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio fue de tipo transversal y descriptivo sobre prevalencia de HTLV-I en pacientes con diagnóstico clínico-microbiológico de TB y TB MDR de 5 hospitales pertenecientes a la RAA. Se coordinó el acceso a cada PCT con los doctores encargados del mencionado establecimiento, así como la captación de cada paciente, el cual se logró con el apoyo de las licenciadas y técnicos (Anexo 3).

Antes de colectar las muestras de sangre a cada paciente, se les brindó una charla informativa con una cartilla de información (Anexo 4) sobre la coinfección del HTLV-I con la TB. Mediante el llenado de encuestas clínico-epidemiológicas, se recogieron datos demográficos como: edad, sexo, lugar de procedencia, grado de instrucción, estado civil, factores de riesgo para contraer la infección: donaciones sanguíneas previas, comportamiento sexual. También se consignó en esta encuesta las pruebas de resistencia a los fármacos antituberculosos y en algunos casos se complementó la información con la revisión de las historias clínicas (Anexo 5).

Criterios de inclusión: Todos los pacientes TB y TB MDR positivos y que no están infectados con VIH y otros virus que voluntariamente accedieron a la toma de muestra de sangre que asistieron a los PCT del Hospital Guillermo Almenara, Hospital de Emergencias Grau, CAP III de Huaycán, Policlínico de Chosica y Hospital Nivel II Vitarte, pertenecientes a la RAA.

Se excluyó a los pacientes: TB y TB MDR diagnosticados con otros virus, principalmente el VIH en los PCT del Hospital Guillermo Almenara, Hospital de Emergencias Grau, CAP III de Huaycán, Policlínico Chosica y Hospital Nivel II Vitarte pertenecientes a la RAA.

2.2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

2.2.1. Colecta de sueros

Antes de la toma de muestra, cada paciente firmó un consentimiento informado para su respectivo estudio (Anexo 6). Luego, mediante punción venosa y en tubos Vacutiner con gel se colectaron las muestras de sangre periférica de los pacientes pertenecientes al PCT (Figura 4). Estas muestras fueron procesadas mediante centrifugación para colectar los sueros, los cuales se conservaron a temperatura de -4°C en el Laboratorio de Virología Clínica y Molecular de la UNMSM, hasta su posterior análisis mediante las pruebas serológicas (Anexo 7).

2.2.2. Evaluación Serológica del Virus Linfotrópico Humano de Células T tipo 1

La detección de anticuerpos contra el HTLV-I se realizó mediante la prueba serológica de ELISA (Bioelisa HTLV-I+II 5.0- Biokit) y para la confirmación, WESTERN BLOT (INNO-LIA HTLV I/II-Innogenetics) para HTLV-I.

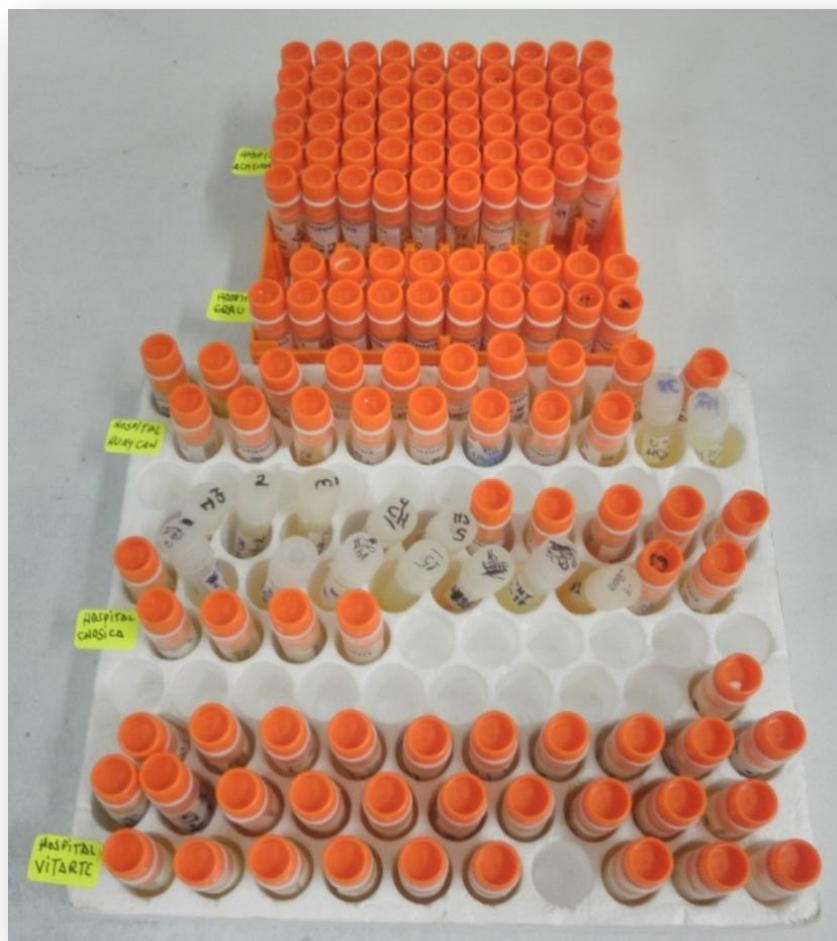


Figura 4. Obtención de sueros colectados en 5 hospitales de la Red Asistencial Almenara

2.2.3. ELISA HTLV I/II

Se analizó 151 muestras de suero con el ensayo de inmunoadsorción enzimática ELISA (Bioelisa HTLV-I+II 5.0) (Figura 5), con el fin de determinar la presencia de anticuerpos IgG anti-HTLV- I/II. Este ensayo fue realizado y evaluado de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Anexo 7).



Figura 5. Kit Bioelisa HTLV-I+II 5.0 para la detección de anticuerpos del virus HTLV-I realizado en el Laboratorio de Virología Clínica y Molecular-UNMSM.

Los pocillos de las tiras de microplacas de poliestireno están recubiertos con una mezcla de tres diferentes proteínas recombinantes de HTLV, que corresponden a los segmentos altamente antigénicas de los virus HTLV-I y HTLV-II. El conjugado se basa en una triple fusión de una proteína recombinante, que está marcada con peroxidasa de rábano, que se genera mediante la clonación de los tres fragmentos de ADNc que codifican para las tres proteínas recombinantes de HTLV-I en un solo vector. El suero o plasma humano se coloca en el diluyente que contiene el conjugado, se incuba en un pocillo recubierto. Si los anticuerpos HTLV-I/II específicos (IgA, IgG, IgM), están presentes, se unirán tanto a los antígenos inmovilizados en la fase sólida y el antígeno trifusionado del conjugado. Después de la incubación, los pocillos se lavan para eliminarlos materiales que no se unieron. Una solución de sustrato cromógeno incoloro que contiene 3,3', 5,5' tetrametilbenzidina (TMB) se añaden a cada pocillo. La enzima peroxidasa es capaz de modificar un sustrato en presencia de un cromógeno (componente productor de color) produciendo un producto coloreado que puede ser medido utilizando el espectrofotómetro. La presencia de anticuerpos específicos se

indica por la presencia de un color azul después de la incubación, el desarrollo del color se detiene cuando cambia a amarillo mediante la adición de ácido sulfúrico el cual es un inhibidor químico. La intensidad del producto de color amarillo resultante se mide a 450nm, utilizando un espectrofotómetro y es proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra. Las muestras con valores de absorbancia que igualan o son mayores que el valor del Cutoff se consideraron como reactivas. (Figura 6).

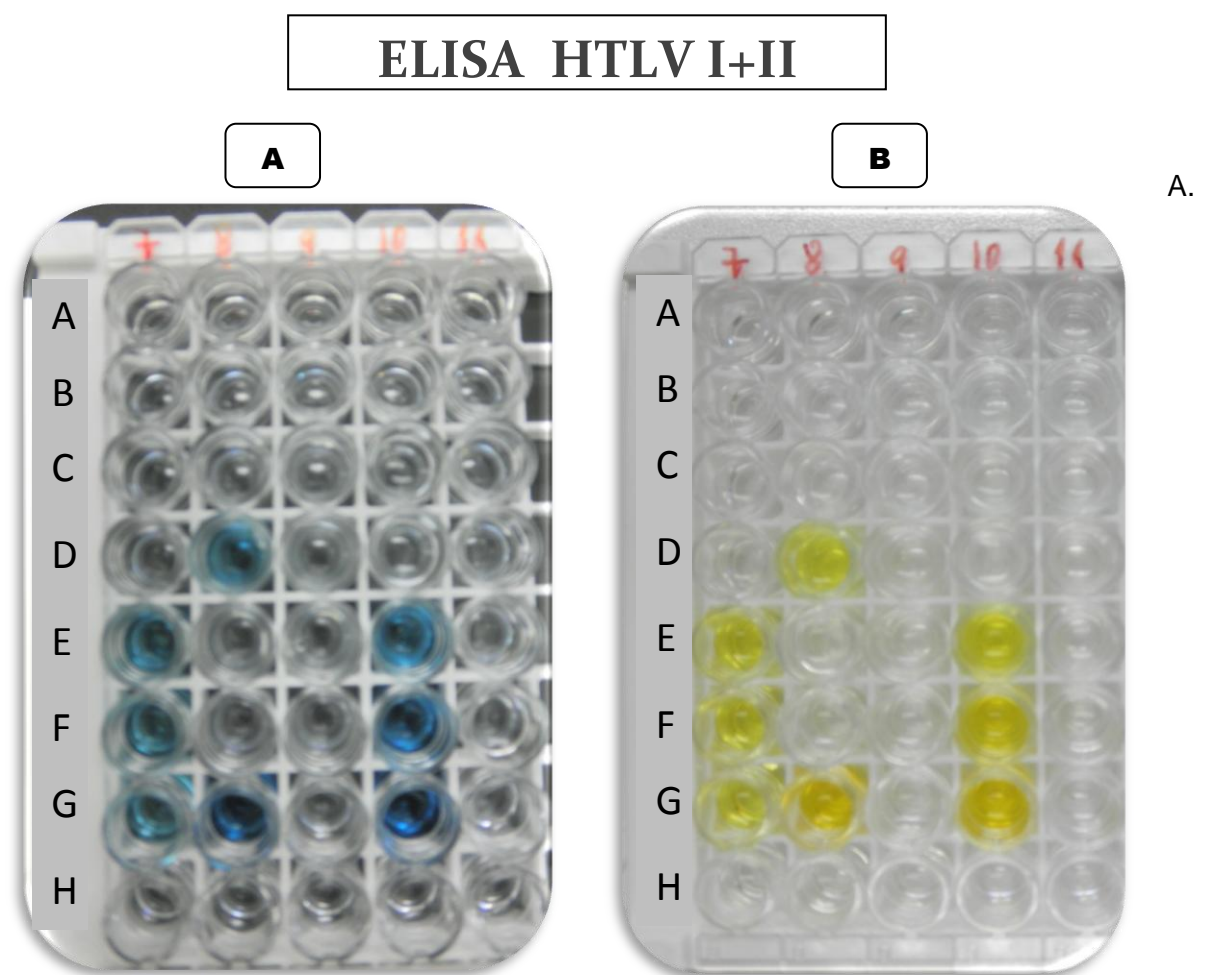


Figura 6. Resultados de la placa de Elisa HTLV – I/II

- A.** Placa de Elisa con el sustrato cromógeno TMB, que se evidencia con un color azul intenso en los controles positivos (7D, 7F, 7G) de la misma manera se observa en las muestra problema 8D, 8G, 10E, 10F y 10G.
- B.** Luego de agregar la solución de parada H_2SO_4 se observó un color amarillo intenso en los controles y en las muestras positivas.

2.2.4. IMMUNOBLOT HTLV I/II

Se analizaron 5 muestras seropositivas mediante la técnica de ELISA (INNO-LIA HTLV I/II), este ensayo fue realizado y evaluado de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Anexo 8).



Figura 7. Kit INNO-LIA HTLV I/II, para la detección de anticuerpos del virus HTLV-I realizado en el Laboratorio de Virología Clínica y Molecular UNMSM.

INNO-LIA HTLV I/II Score es un inmunoensayo enzimático en tira, que utiliza antígenos definidos derivados de proteínas inmunodominantes procedentes de HTLV I/II para confirmar la presencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I y HTLV-II (Figura 7).

Los antígenos utilizados son proteínas recombinantes altamente purificadas y fijadas sobre una membrana de nylon. Las secuencias seleccionadas permiten la detección de anticuerpos con una amplia especificidad para los antígenos conocidos del virus HTLV. La antigenicidad exhibida por estas proteínas es común a los anticuerpos para HTLV-I y HTLV-II, lo que permite realizar la confirmación en un solo

ensayo. Se aplica como antígenos sin especificidad dos bandas gag (p19 I/II, p24 I/II) y dos bandas env (gp46 I/II, gp21 I/II). Adicionalmente, se emplea 1 banda para cada antígeno específico de tipo HTLV-I (gag p19-I, env gp46-I) y para HTLV-II (env gp46-II). En cada tira se incorporó 4 líneas de control, tres líneas de control positivo (3+, 1+, +/-) y una línea de control negativo (estreptavidina) (Figura 8).

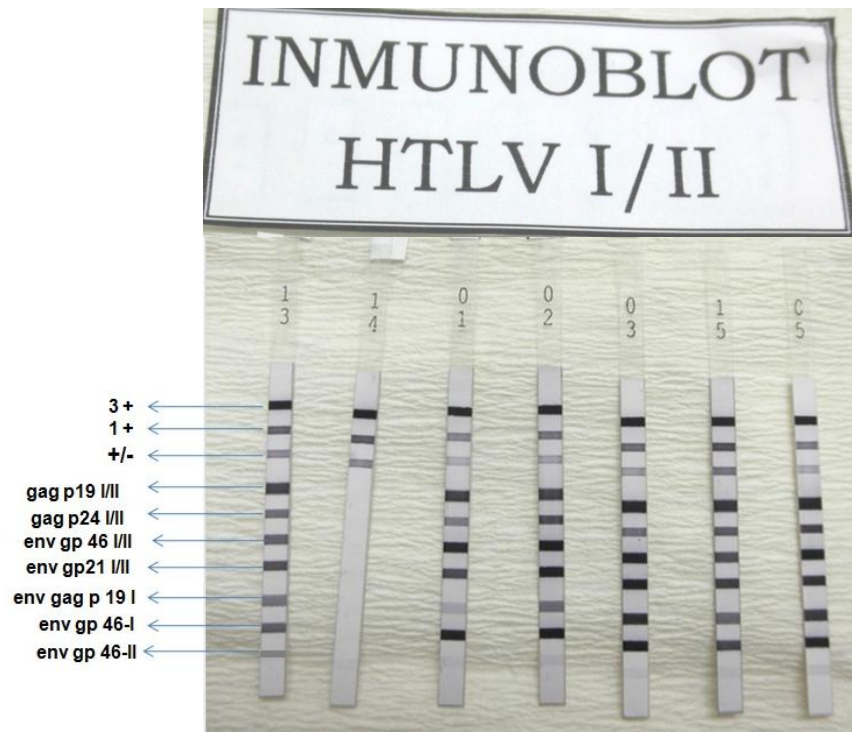


Figura 8. Resultados del inmunoensayo enzimático Inmunoblot HTLV I/II INNNO-LIA™. Las tiras analizadas con ésta técnica muestran el control negativo (C-) en la cual se evidencian las bandas de intensidad (3+, 1+, +/-); el control positivo (C+) se observan las bandas sin especificidad (p19 I/II y p24 I/II) y dos bandas env (gp 46 I/II y gp21 I/II). Además, las bandas específicas son la env gp46-I, específica para HTLV-I y las bandas env gp46-II específica para HTLV-II.

3. PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos recogidos de las encuestas clínico-epidemiológicas y las historia clínicas de cada paciente, así como los resultados de laboratorio, se introdujeron en una base de datos elaborada en Microsoft Office Excel 2007. Posteriormente los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS v19 (distribución de frecuencias, coeficiente de Pearson, Chi-cuadrado) para conocer la asociación entre HTLV-I y las poblaciones de TB y TB MDR (Anexo 9).

V. RESULTADOS

1. Análisis de la distribución de individuos con TB y TB MDR.

Según encuesta epidemiológica, se encontró que de los 151 pacientes en estudio, 93 (61,6%) presentaron TB y 58 (38,4%) TB MDR, pertenecientes a los PCT de la RAA (Tabla 2, Figura 9).

Tabla 2. Frecuencia de los pacientes con TB y TBMDR.

| Diagnóstico | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------|------------|------------|
| TB MDR | 58 | 38,4% |
| TB | 93 | 61,6% |
| Total | 151 | 100,0% |

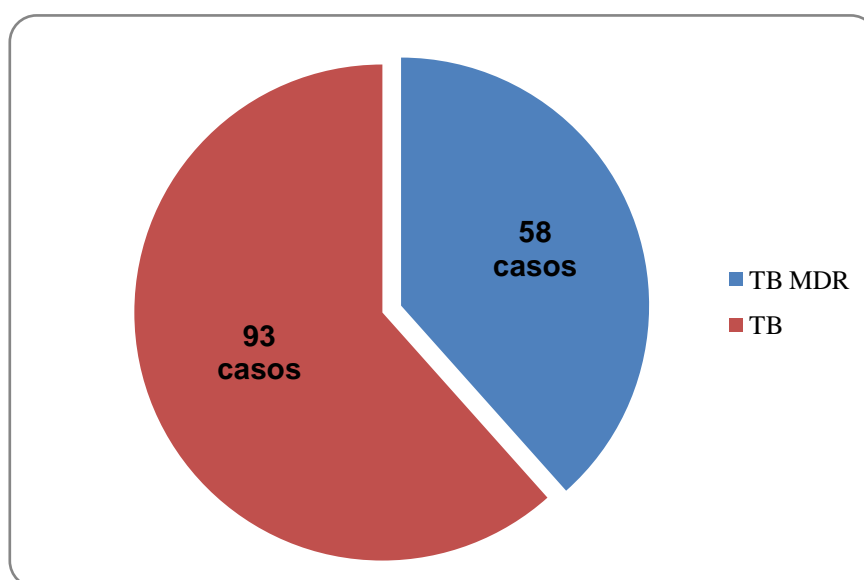


Figura 9. Distribución de pacientes con TB y TB MDR.

1.1. Distribución de pacientes con TB y TB MDR de acuerdo a los PCT de los Centros de Salud pertenecientes a la RAA.

En la siguiente tabla 3 y figura 10, se muestra el porcentaje de pacientes TB y TB MDR que voluntariamente entraron al presente estudio, distribuidos de acuerdo a los PCT de los diferentes Centros de Salud: Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (TB: 1.3%; TBMDR: 37.1%), Hospital de Emergencias Grau (TB: 12,6%), Centro Asistencial Primario III de Huaycán (TB: 13,2%), Policlínico de Chosica (TB: 15,2%; TBMDR: 0,7%) y Hospital Nivel II de Vitarte (TB: 19,2%; TBMDR: 0,7%) pertenecientes a la RAA.

Tabla 3. Frecuencia de pacientes diagnosticados positivos para TB y TB MDR distribuidos de acuerdo a los Centros Salud usados para el presente estudio.

| | | DIAGNOSTICO | | Total |
|-----------------|--------------------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | | TB MDR | TB | |
| CENTRO DE SALUD | Hospital Guillermo Almenara Irigoyen | 56 (37,10%) | 2 (1,30%) | 58 (38,40%) |
| | Hospital de Emergencias de Grau | 0 (0,00%) | 19 (12,60%) | 19 (12,60%) |
| | CAP III Huaycán | 0 (0,00%) | 20 (13,20%) | 20 (13,20%) |
| | Policlínico Chosica | 1 (0,70%) | 23 (15,20%) | 24 (15,90%) |
| | Hospital Nivel II Vitarte | 1 (0,70%) | 29 (19,20%) | 30 (19,90%) |
| Total | | 58 (38,40%) | 93 (61,60%) | 151 (100.00%) |

En el PCT del Hospital Guillermo Almenara (tabla 5; figura 11) se encontró la mayor cantidad de pacientes (56 casos) con TB MDR (37,10%) mientras que en el PCT del Hospital de Vitarte se encontró la mayor cantidad de pacientes (29 casos) con TB (19,20%).

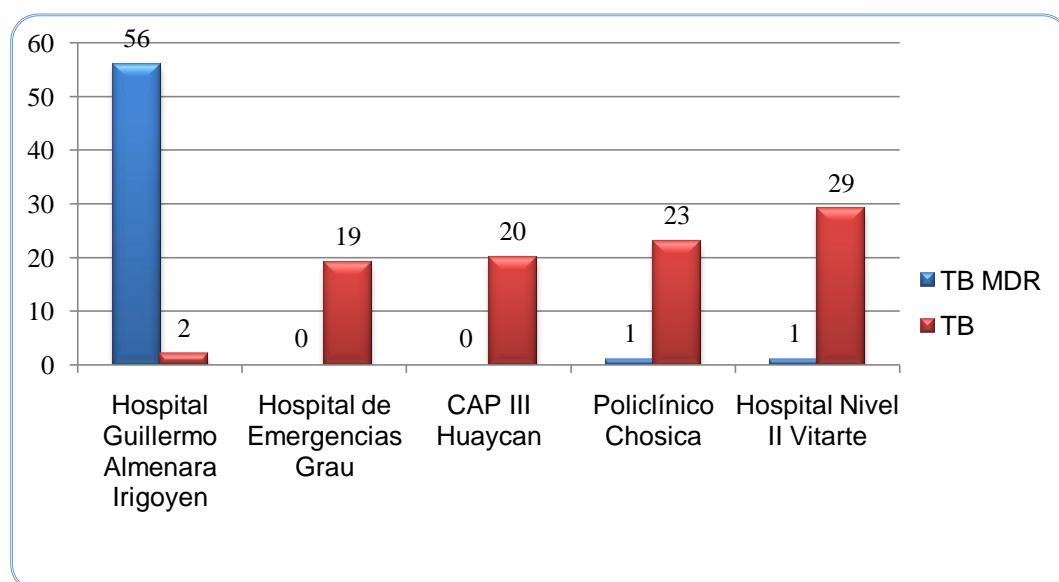


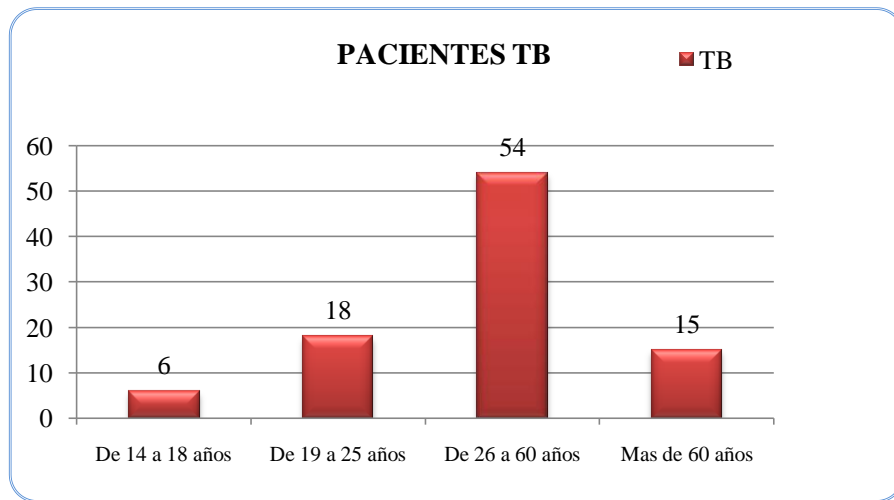
Figura10. Frecuencia de pacientes con diagnóstico de TB y TB MDR distribuidos de acuerdo a los Centros de Salud

1.2. Análisis de los pacientes con TB y TB MDR respecto a la variable edad.

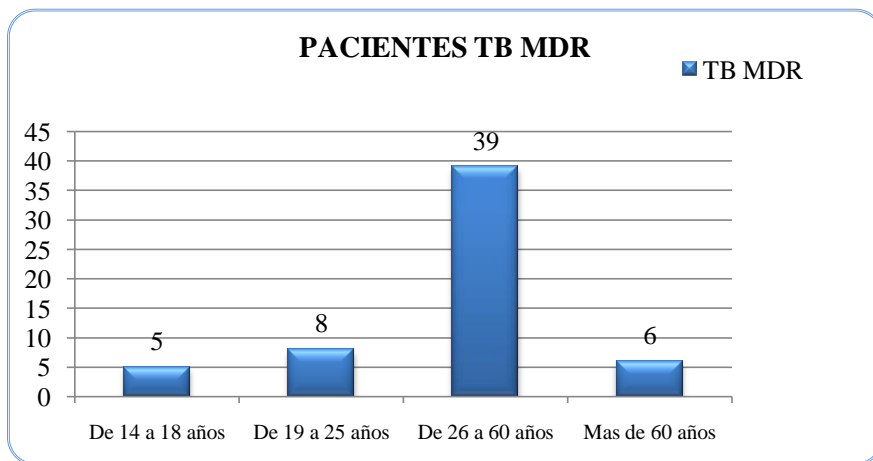
Los datos respecto a la edad de los pacientes durante el presente estudio (Tabla 4; Figura 11) se segmentó en 4 intervalos de la siguiente manera de 14 a 18 años, 19 a 25 años, 26 a 60 años y más de 60 años.

Tabla 4. Frecuencia de pacientes positivos para TB y TB MDR de acuerdo al rango de edad.

| | | DIAGNÓSTICO | | Total |
|--------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------|
| | | TB MDR | TB | |
| Edad en intervalos | De 14 a 18 años | 5 (3,3%) | 6 (4.0%) | 11 (7.3%) |
| | De 19 a 25 años | 8 (5,3%) | 18 (11.9%) | 26 (17.20%) |
| | De 26 a 60 años | 39 (25,8%) | 54 (35.8%) | 93 (61.60%) |
| | Más de 60 años | 6 (4,0%) | 15 (9.9%) | 21 (13.90%) |
| | Total | 58 (38,40%) | 93 (61.60%) | 151 (100.00%) |



(a)



(b)

Figura 11. Análisis de frecuencia de pacientes según el rango de edad de los pacientes con TB (a) y TB MDR (b).

El intervalo que posee mayor número de pacientes es la de 26 a 60 años con 93 casos (61.60%) de los cuales 39 son TB MDR (25.80%) y 54 son TB (35.80%).

1.3. Análisis de los pacientes con TB y TB MDR respecto a la variable sexo.

Se analizó la frecuencia de pacientes TB y TB MDR según el sexo de los pacientes, se observa una mayor predominancia del género masculino tanto para el grupo de pacientes positivos TB (37,1%) como para el grupo de pacientes TB MDR (25,8%) respectivamente (Tabla 5; Figura 12).

Tabla 5. Frecuencia de pacientes del PCT de acuerdo al sexo

| | | TB MDR | TB | Total |
|------|-----------|----------------|----------------|------------------|
| SEXO | MASCULINO | 39 (25,80%) | 56 (37,10%) | 95 (62,90%) |
| | FEMENINO | 19 (12,60%) | 37 (24,50%) | 56 (37,10%) |
| | Total | 58 (38,40%) | 93 (61,60%) | 151 (100,00%) |

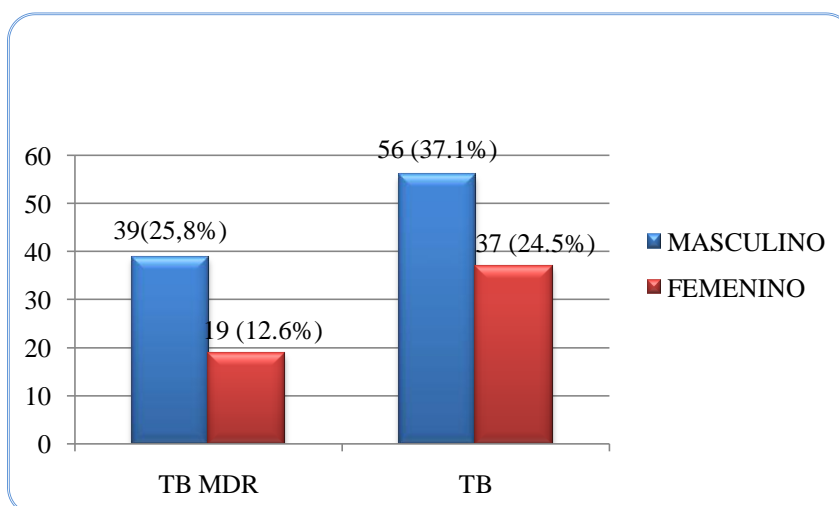


Figura 12. Distribución de pacientes con TB y TB MDR respecto al sexo.

El sexo predominante para los grupos de pacientes positivos TB y TB MDR es el género masculino con un número de 95 que representa el 62,90% y el género femenino son 56 representando el 37,10%.

1.4. Análisis de pacientes TB y TB MDR respecto a la variable procedencia.

En la figura13, se muestra el análisis de los pacientes positivos TB y TB MDR de acuerdo a su lugar de procedencia. Así el lugar predominante de procedencia de los pacientes de TB es Lima con 98 casos que representa el 64.90% con 38 (25,20%) de casos TB MDR y 60 (39.70%) de casos TB, como se aprecia en la tabla 6.

Tabla 6. Análisis de la frecuencia de pacientes positivos para TB y TBMDR según su procedencia.

| | | | | TOTAL |
|-------------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|
| | TB MDR | TB | | |
| LUGAR DE PROCEDENCIA | Ancash | 2 (1.32%) | 2 (1.32%) | 4 (2.65%) |
| | Apurímac | 0 (0.00%) | 3 (1.99%) | 3 (1.99%) |
| | Arequipa | 2 (1.33%) | 1 (0.66%) | 3 (1.99%) |
| | Ayacucho | 0 (0.00%) | 4 (2.65%) | 4 (2.65%) |
| | Cajamarca | 0 (0.00%) | 1 (0.66%) | 1 (0.66%) |
| | Cerro de | 0 (0.00%) | 1 (0.66%) | 1 (0.66%) |
| | Cusco | 0 (0.00%) | 3 (1.99%) | 3 (1.99%) |
| | Huancavelica | 3 (1.99%) | 3 (1.99%) | 6 (3.98%) |
| | Huánuco | 3 (1.99%) | 0 (0.00%) | 3 (1.99%) |
| | Ica | 1 (0.66%) | 0 (0.00%) | 1 (0.66%) |
| | Junín | 6 (3.97%) | 11 (7.29%) | 17 (11.26%) |
| | Lima | 38 (25.20%) | 60 (39.70%) | 98 (64.90%) |
| | Pasco | 1 (0.66%) | 2 (1.33%) | 3 (1.99%) |
| | Piura | 0 (0.00%) | 1 (0.66%) | 1 (0.66%) |
| | Puno | 1 (0.66%) | 0 (0.00%) | 1 (0.66%) |
| | Ucayali | 1 (0.66%) | 1 (0.66%) | 2 (1.33%) |
| Total | 58 (38.4%) | 93 (61.6%) | 151 (100.0%) | |

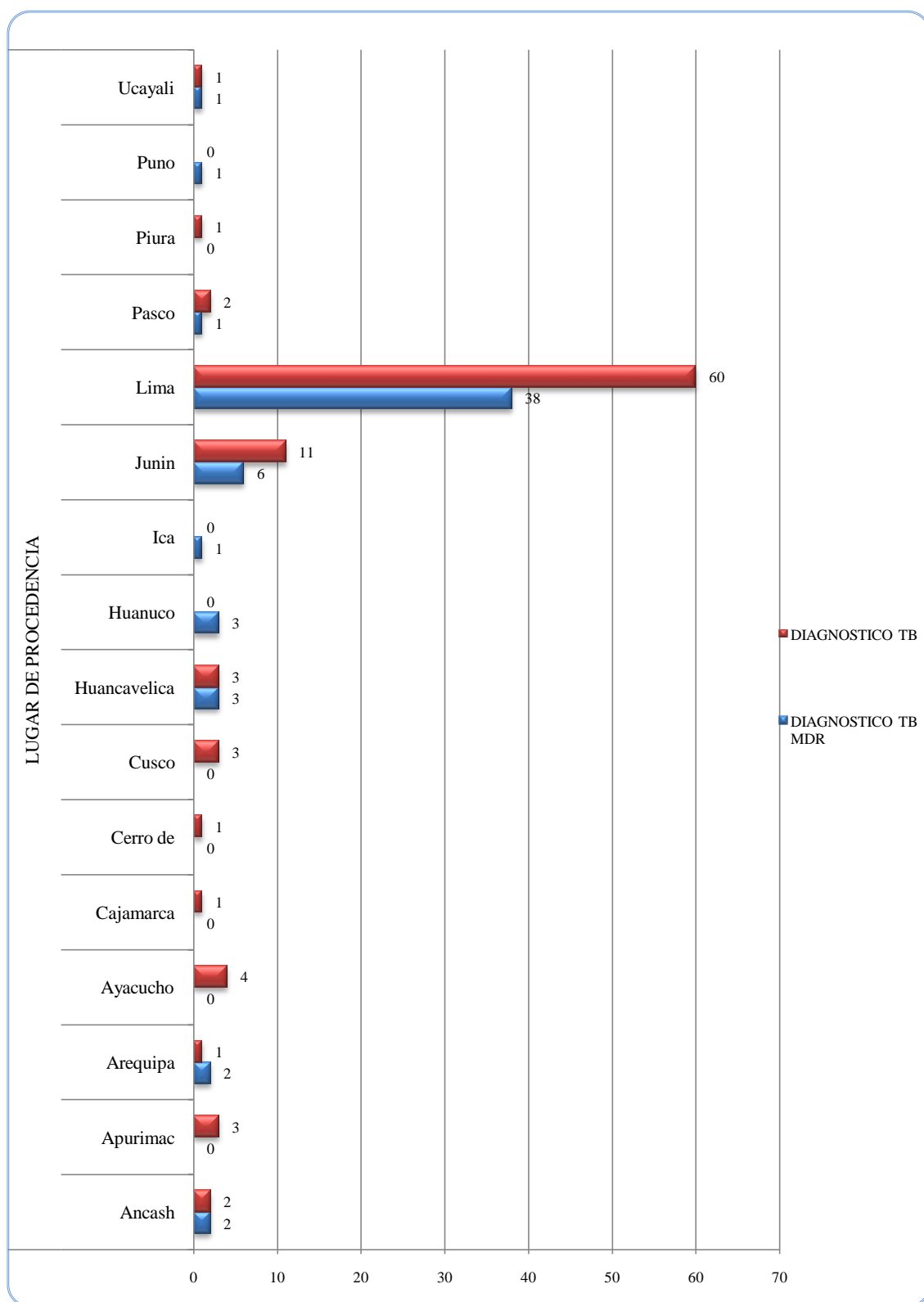


Figura 13. Análisis grafico de frecuencia de pacientes TB y TB MDR positivos de acuerdo a la procedencia.

1.5. Análisis de los pacientes con TB y TB MDR en relación a su estado civil.

El estado civil se categorizó en soltero/a, conviviente, casado/a, divorciado/a y viudo/a siendo el preponderante la categoría casado con 66 casos de pacientes del total de PCT incluidos en el presente estudio (44%), los cuales están distribuidos en 29 (19,30% casos TB MDR) y 37 (24,70% de casos TB) apreciado en la tabla 7; figura 14.

Tabla 7. Frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su estado civil

| | | TB MDR | TB | Total |
|--------------|--------------|----------------|----------------|------------------|
| ESTADO CIVIL | SOLTERO/A | 26 (17.30%) | 35 (23.30%) | 61 (40.60%) |
| | CONVIVIENTE | 3 (2.00%) | 15 (10.00%) | 18 (12.00%) |
| | CASADO/A | 29 (19.30%) | 37 (24.70%) | 66 (44.00%) |
| | DIVORCIADO/A | 0 (0.00%) | 4 (2.70%) | 4 (2.70%) |
| | VIUDO/A | 0 (0.00%) | 1 (0.70%) | 1 (0.70%) |
| Total | | 58 (38.70%) | 92 (61.30%) | 150 (100.00%) |

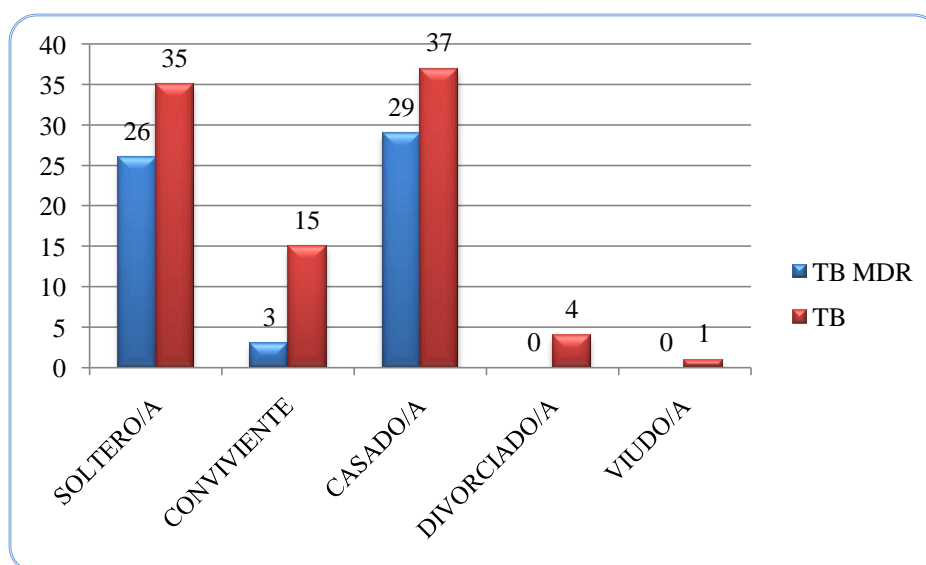


Figura 14. Frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su estado civil.

1.6. Análisis de la frecuencia de pacientes TB Y TB MDR según su grado de instrucción.

Se clasificó en 6 grados de instrucción para los pacientes del programa de Tuberculosis siendo analfabeto, primaria, secundaria, técnico, superior y educación especial, como se aprecia en la tabla 8; figura 15.

Tabla 8. Frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su grado de instrucción

| | | O | | Total |
|----------------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|
| | | TB MDR | TB | |
| GRADO DE INSTRUCCION | ANALFABETO | 0 (0.0%) | 3 (2.00%) | 3 (2.00%) |
| | PRIMARIA | 2 (1.30%) | 6 (4.00%) | 8 (5.30%) |
| | SECUNDARIA | 30 (19.90%) | 57 (37.70%) | 87 (57.60%) |
| | TECNICO | 16 (10.60%) | 10 (6.60%) | 26 (17.20%) |
| | SUPERIOR | 10 (6.60%) | 16 (10.60%) | 26 (17.20%) |
| | EDUCACION ESPECIAL | 0 (0.0%) | 1 (0.70%) | 1 (0.70%) |
| Total | | 58 (38.40%) | 93 (61.60%) | 151 (100.00%) |

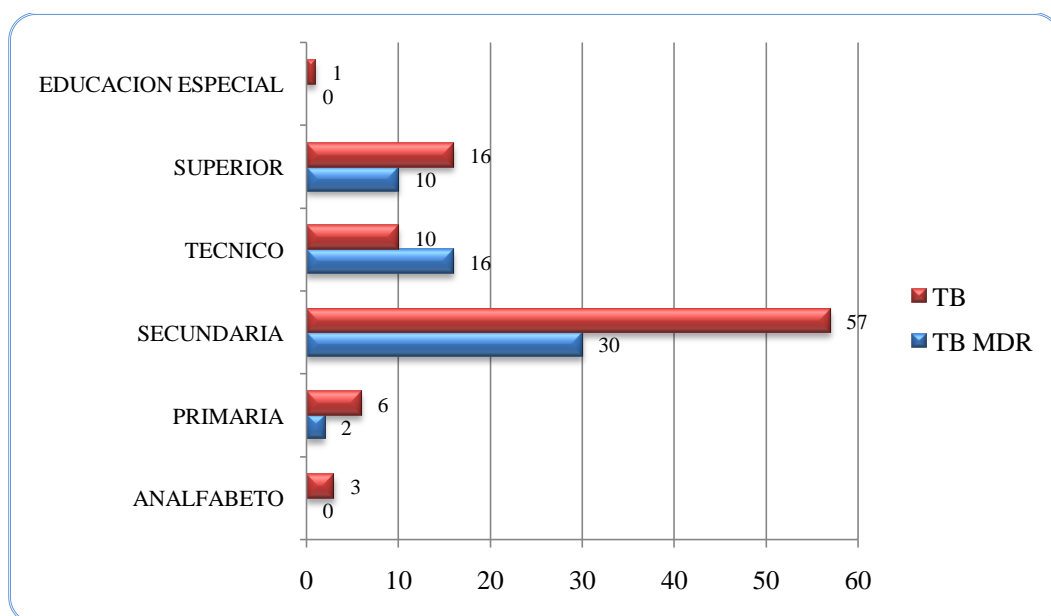


Figura 15. Gráfico de frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a su grado de instrucción

El grado de instrucción de mayor frecuencia es el nivel secundaria con 87 casos (57,60%), 30 casos TB MDR (19.90%) y 57 TB (37.70%) seguido del técnico y superior con 26 casos cada uno.

1.7. Análisis de la frecuencia de pacientes con TB y TB MDR según sus antecedentes de TB.

Se clasificó en 2 grupos, aquellos que tuvieron algún antecedente de TB y aquellos que no tuvieron antecedentes de TB (Tabla 9; figura 16). Se observa que 51 pacientes refieren poseer antecedentes de TB (66,20%) de los cuales 24 (15,90%) fueron pacientes TB MDR y 27 (17,90%) fueron pacientes TB.

Tabla 9. Frecuencias de los grupos TB y TB MDR en relación a sus antecedentes.

| | | TB MDR | TB | Total |
|--------------|----|----------------|----------------|-----------------|
| ANTECEDENTES | SI | 24 (15,90%) | 27 (17,90%) | 51 (33,80%) |
| | NO | 34 (22,50%) | 66 (43,70%) | 100 (66,20%) |
| Total | | 58 (38,40%) | 93 (61,60%) | 151 (100,0%) |

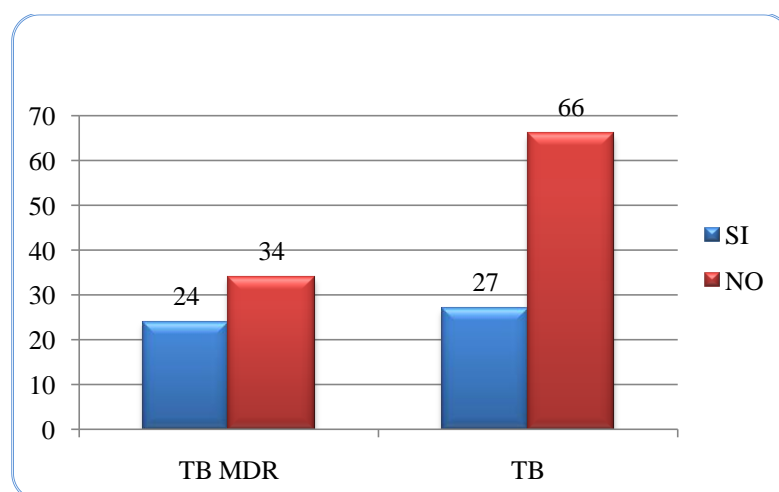


Figura 16. Comparación de los grupos TB y TB MDR en relación a episodios anteriores de TB.

2. Análisis de los pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I

Los resultados se encuentran expresados en la tabla 10; figura 17, donde se evidencia en ambos grupos de pacientes TB y TB MDR una frecuencia de coinfección del 3,2% y 3,4% respectivamente, para el virus HTLV-I, esto con las pruebas de ELISA e Inmunoblot.

En el análisis estadístico de coinfección con el virus HTLV-I no mostró mayor significancia ($p = 0.941$) en la correlación con el HTLV-I (Anexo 10).

| Diagnostico | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia Positivo HTLV-I | Porcentaje Positivo HTLV-I según diagnostico |
|-------------|------------|------------|----------------------------|--|
| TB MDR | 58 | 38,4% | 2 | 3,4% |
| TB | 93 | 61,6% | 3 | 3,2% |
| Total | 151 | 100,0 | 5 | 3,3% |

Tabla 10. Resultados de Análisis de la coinfección entre el HTLV-I y el grupo de pacientes positivos TB y TB MDR. Resultados obtenidos a partir de la Prueba de ELISA HTLV-I/II confirmado con la prueba del Inmunoblot HTLV-I/II.

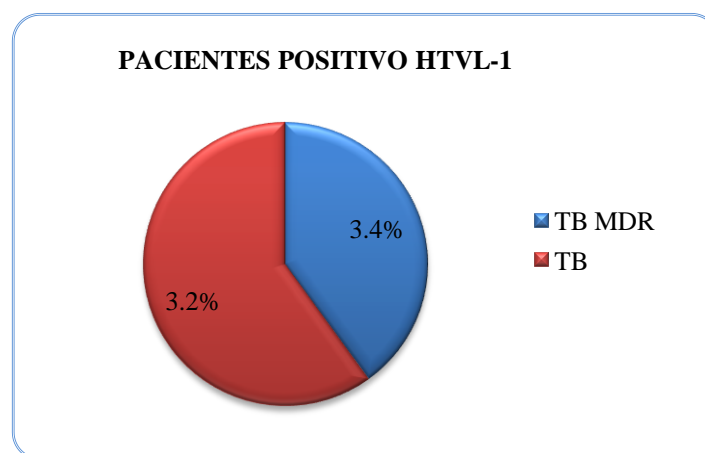


Figura 17. Frecuencia de coinfección del virus HTLV-I y los grupos de estudio TB y TMDR.

En la tabla 10 se observa los resultados de la frecuencia del virus HTLV-I en la población total de pacientes diagnosticados clínicamente con TB 3,2% (3/98) y para la población total de pacientes con diagnóstico clínico de TB MDR es de 3,4% (2/58) y para la población total de estudio de los 5 PCT de la RAA es de 3,3%

2.1 Análisis de frecuencia de los pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según el Centro de Salud.

En todos los centros de salud se ubicaron casos de presencia de virus HTLV-I en pacientes con TB a excepción del PCT del Hospital de emergencias de Grau, siendo el Hospital Guillermo Almenara en el que se detectó mayor número de casos 2 (40%) apreciada en la tabla 11.

Tabla 11. Análisis de frecuencias y porcentajes de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I.

| | | PRESENCIA DEL VIRUS HTLV-I | | Total |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|------------|-------|
| | | POSITIVO | PORCENTAJE | |
| CENTRO DE SALUD | Hospital Guillermo Almenara | 2 | 3.45% | 58 |
| | Hospital de Emergencias Grau | 0 | 0.00% | 19 |
| | Centro Asistencial Huaycán | 1 | 5.00% | 20 |
| | Policlínico Chosica | 1 | 4.17% | 24 |
| | Hospital Nivel II Vitarte | 1 | 3.33% | 30 |
| Total | | 5 | 3.31% | 151 |

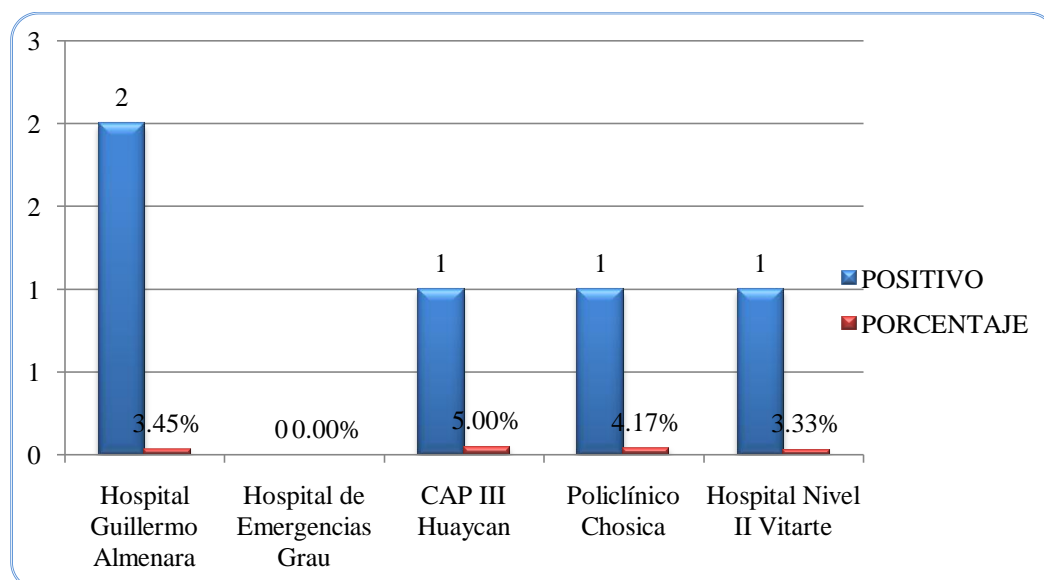


Figura 18. Porcentajes de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I.

2.2 Análisis de frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con virus HTLV-I según el sexo.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede observar que en la población total de pacientes TB hubieron 3 pacientes positivos al virus HTLV-I donde uno pertenece al sexo masculino (1,79%) y 2 pacientes pertenecen al sexo femenino (5,41%). En la población total de pacientes TB MDR se encontró 2 individuos positivos pertenecientes al género masculino para el virus HTLV-I correspondiente al 5,13%, ver tabla 12 (Anexo 11).

Tabla 12. Frecuencia de individuos positivos para el virus HTLV-I por cada grupo de pacientes de los grupos TB y TB MDR.

| | | HTLV-I POSITIVOS | |
|------|-----------|------------------|-----------------|
| | | TB MDR | TB |
| SEXO | MASCULINO | 5,13% (2/39) | 1,79% (1/56) |
| | FEMENINO | 0% (0/19) | 5,41% (2/37) |

2.3 Análisis de frecuencia de pacientes TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según la edad.

Se puede observar en la tabla 13; figura 18, la ubicación de los rangos de edad para los pacientes positivos coinfectados con el virus HTLV-I, en ambos grupos se encuentran distribuidos indistintamente en todas las categorías sin ninguna predominancia en particular (Anexo 12).

Tabla 13. Análisis de frecuencias de los rangos de edad en la que se encuentran los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I

| Edad en intervalos | Diagnostico | | Total | Frecuencia Positivo HTLV-I | | Total |
|--------------------|-------------|-----------|------------|----------------------------|----------|----------|
| | TB MDR | TB | | TB MDR | TB | |
| | | | | | | |
| De 14 a 18 años | 5 | 6 | 11 | 0 | 1 | 1 |
| De 19 a 25 años | 8 | 18 | 26 | 0 | 1 | 1 |
| De 26 a 60 años | 39 | 54 | 93 | 1 | 1 | 2 |
| Más de 60 años | 6 | 15 | 21 | 1 | 0 | 1 |
| Total | 58 | 93 | 151 | 2 | 3 | 5 |

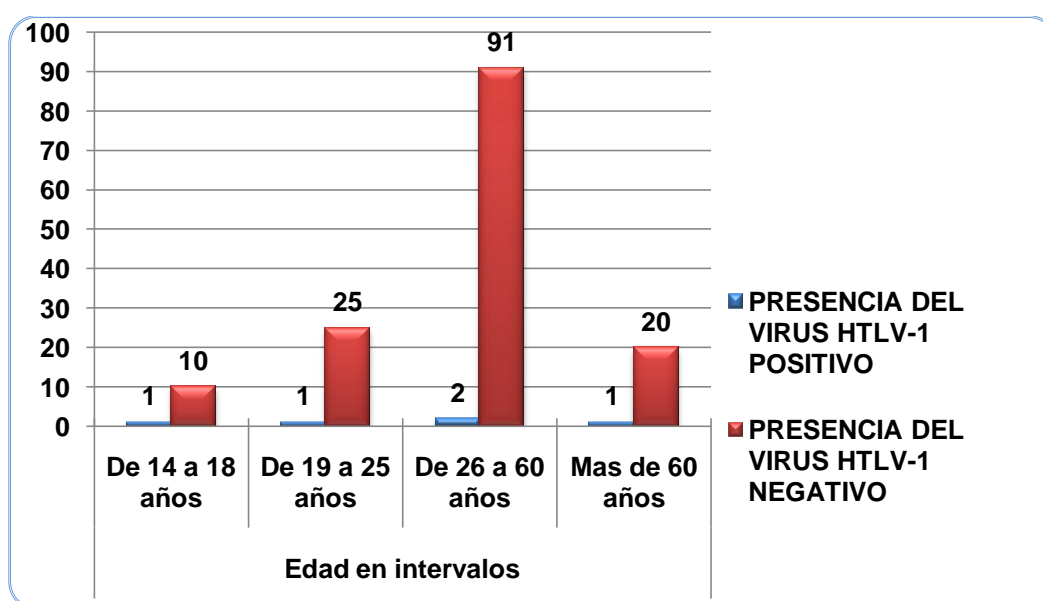


Figura 19. Rangos de edad donde se encontraron ubicados los pacientes TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I

2.4 Análisis de frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según la procedencia.

Se observa que el 100% (5 casos positivos para el virus HTLV-I) se encuentra en Lima mientras que no hay presencia del virus HTLV-I en los pacientes procedentes de las provincias del Perú, presentada en la tabla 14 (Anexo 13).

Tabla 14. Análisis de frecuencias respecto a la procedencia de los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I.

| LUGAR DE PROCEDENCIA | PRESENCIA DEL VIRUS HTLV-I | | Total |
|----------------------|----------------------------|--------------|------------|
| | POSITIVO | PORCENTAJE | |
| | | | |
| Ancash | 0 | 0.00% | 4 |
| Apurímac | 0 | 0.00% | 3 |
| Arequipa | 0 | 0.00% | 3 |
| Ayacucho | 0 | 0.00% | 4 |
| Cajamarca | 0 | 0.00% | 1 |
| Cerro de | 0 | 0.00% | 1 |
| Cusco | 0 | 0.00% | 3 |
| Huancavelica | 0 | 0.00% | 6 |
| Huánuco | 0 | 0.00% | 3 |
| Ica | 0 | 0.00% | 1 |
| Junín | 0 | 0.00% | 17 |
| Lima | 5 | 5.10% | 98 |
| Pasco | 0 | 0.00% | 3 |
| Piura | 0 | 0.00% | 1 |
| Puno | 0 | 0.00% | 1 |
| Ucayali | 0 | 0.00% | 2 |
| Total | 5 | 5.10% | 151 |

2.5 . Análisis de frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según su estado civil.

De los 5 casos con presencia del virus HTLV-1 el 40% (2 casos) son solteros, otro 40% (2 casos) son convivientes y el 20% restante (1 caso) eran casados. Ver tabla N° 15 y figura 20.

Tabla 15. Análisis de frecuencias del estado civil de los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I.

| | PRESENCIA DEL VIRUS HTLV-1 | | Total |
|--------------|----------------------------|------------|--------|
| | POSITIVO | PORCENTAJE | |
| ESTADO CIVIL | SOLTERO/A | 2 | 3.28% |
| | CONVIVIENTE | 2 | 11.11% |
| | CASADO/A | 1 | 1.52% |
| | DIVORCIADO/A | 0 | 0.00% |
| | VIUDO/A | 0 | 0.00% |
| Total | | 5 | 15.91% |

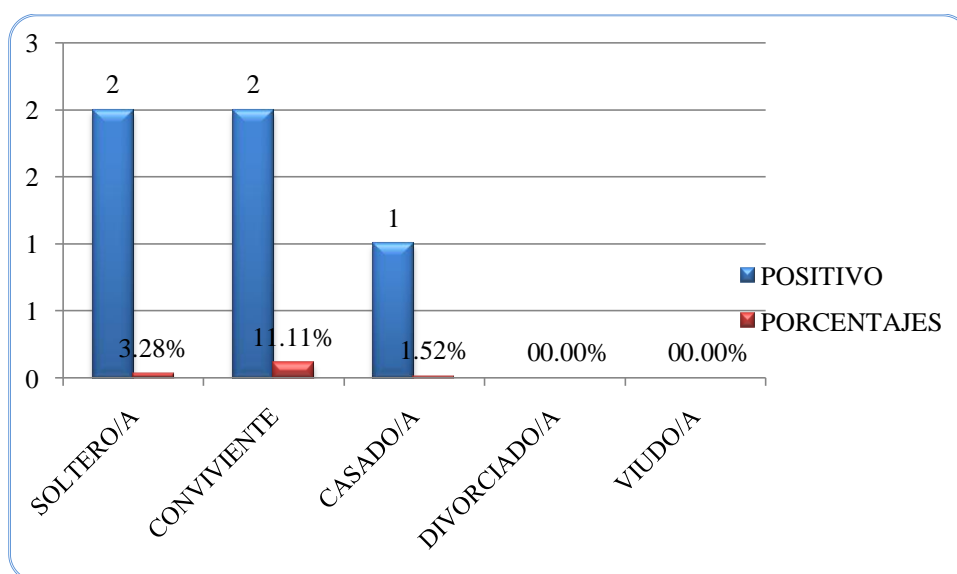


Figura 20. Comparación de frecuencias de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I en relación a su estado civil.

2.6 Análisis de frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según su grado de instrucción.

En la tabla 16 se aprecia que 4 pacientes positivos poseen como grado de instrucción Secundaria los cuales representan el 80%.

Tabla 16. Análisis de frecuencias del grado de instrucción de los pacientes TB y TB MDR positivos para el virus HTLV-I.

| | | PRESENCIA DEL VIRUS HTLV-1 | | Total |
|----------------------|--------------------|----------------------------|------------|-------|
| | | POSITIVO | PORCENTAJE | |
| GRADO DE INSTRUCCIÓN | ANALFABETO | 0 | 0.00% | 3 |
| | PRIMARIA | 1 | 12.50% | 8 |
| | SECUNDARIA | 4 | 4.60% | 87 |
| | TECNICO | 0 | 0.00% | 26 |
| | SUPERIOR | 0 | 0.00% | 26 |
| | EDUCACION ESPECIAL | 0 | 0.00% | 1 |
| Total | | 5 | 3.31% | 151 |

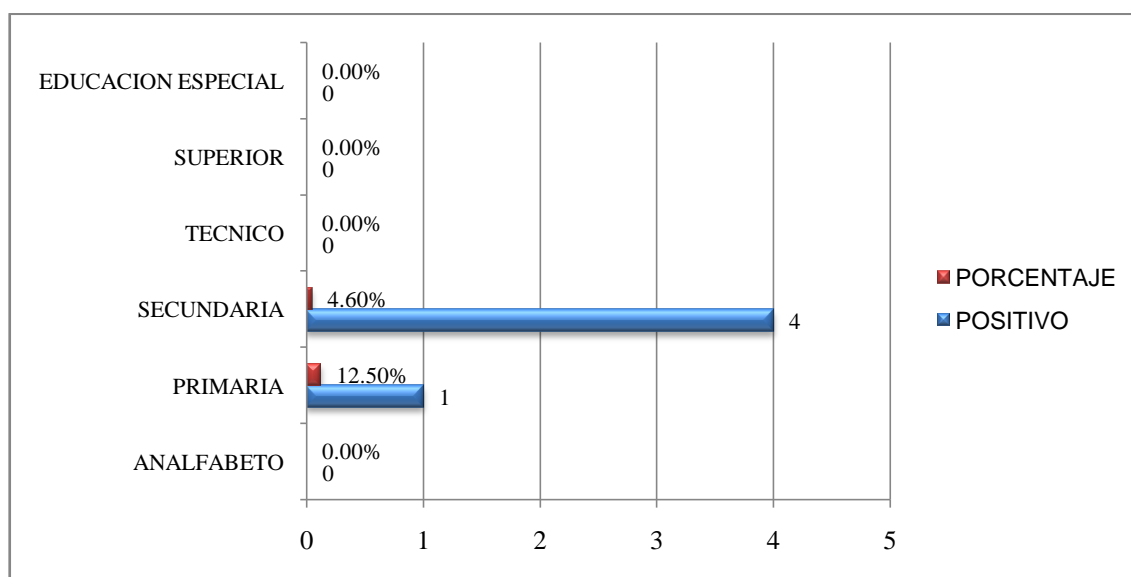


Figura 21. Comparación de frecuencias de los grupos TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I en relación a su grado de instrucción.

2.7 Análisis de frecuencia de pacientes con TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I según sus antecedentes de Tuberculosis.

Según la tabla 17 se aprecia que 3 de los casos (5,88%) con presencia del virus HTLV-I tenían antecedentes de TB, mientras que 2 (2%) no presentan antecedente alguno de TB. Lo mismo se puede apreciar en la comparación de frecuencias (figura 22) respecto a episodios anteriores de TB tan sólo para los pacientes coinfectados (Anexo 14).

Tabla 17. Análisis de frecuencias respecto a los pacientes positivos para el virus HTLV-I que presentaron un episodio anterior de TB.

| | | PRESENCIA DEL VIRUS HTLV-I | | Total |
|--------------|----|----------------------------|------------|-------|
| | | | | |
| | | POSITIVO | PORCENTAJE | |
| ANTECEDENTES | SI | 3 | 5,88% | 51 |
| | NO | 2 | 2,00% | 100 |
| Total | | 5 | 3,31% | 151 |

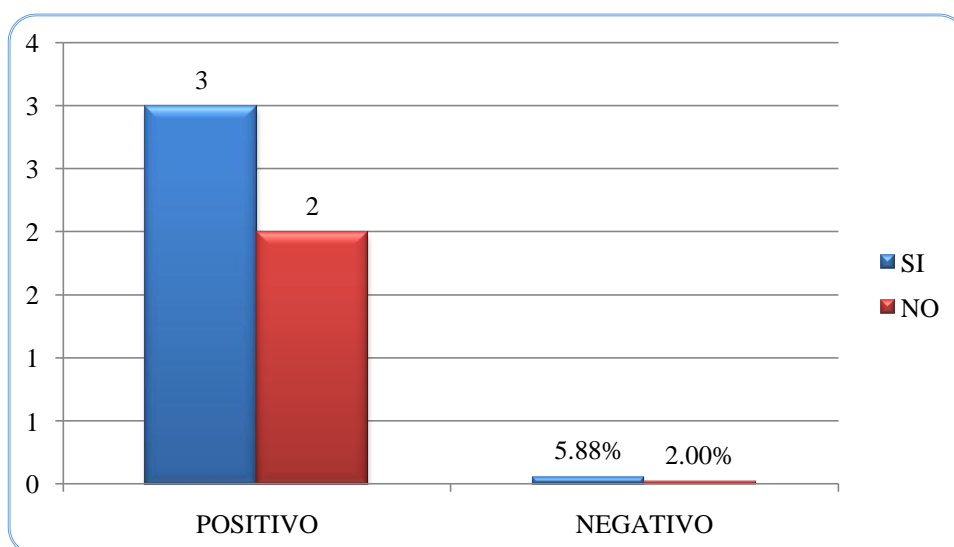


Figura 22. Comparación de frecuencias de los pacientes TB y TB MDR coinfectados con el virus HTLV-I que presentaron antecedentes de TB.

VI. DISCUSIÓN

1. Relación de los pacientes con TB y TB MDR referente a la edad, sexo y procedencia.

En este estudio se detectó que los pacientes con TB presentaron una frecuencia de 38,4 % y los pacientes TB MDR presentaron una frecuencia de 61,6% respecto de la población total analizada. Así mismo, el 61,6% de esta población fluctuaban entre 26 y 60 años, siendo un porcentaje representativo de personas que pertenecen a la población económicamente activa. Bonilla (2008) describe a la TB como una enfermedad social, totalmente curable, que es causa y consecuencia de pobreza afectando al rango de edades que pertenecen a la población económicamente activa, siendo los grupos de edad más afectados los comprendidos entre los 15 y 54 años, semejante a los resultados obtenidos en el presente estudio.

En relación al sexo, se halló una mayor frecuencia en pacientes del género masculino (62.91%), respecto al género femenino (37,09%), en concordancia con el estudio realizado por Aponte & Hernández (2011) en Colombia, donde se encontró un mayor riesgo de infección para la TB en hombres que en mujeres después de la adolescencia.

Respecto a la variable procedencia se ha observado que la mayoría de los pacientes TB y TB MDR son del departamento de Lima (64,9%) distribuidos en los distritos del Cercado de Lima, Ate (Huaycán) y Lurigancho (Chosica) y un menor porcentaje en provincias (35,1%) distribuidos en los departamentos de Ancash, Apurímac, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cerro de Pasco, Cusco, Huancavelica, Huánuco, Ica, Junín, Pasco, Piura, Puno, Ucayali.

En el trabajo de Bernabé (2008) se describe una mayor incidencia de TB en las zonas urbano-marginales de Lima. También en el trabajo de incidencia de TB de Bonilla (2008) se encontró que un 58 % de casos de TB, 82 % de casos de TB MDR fueron notificados en Lima y Callao, esto responde a una situación epidemiológica y social ampliamente descrita en las grandes ciudades de países desarrollados y en vías de desarrollo los cuales concentran en sus zonas de pobreza y de mayor migración altas tasas de incidencia de tuberculosis. Estas cifras siempre son mayores que en otras áreas geográficas del país y en ocasiones llegan a duplicar o triplicar la incidencia global. Por ello, Lima no escapa a esta realidad, donde como consecuencia de las determinantes sociales en la década de los noventa se produjo migración hacia la capital del país y otras ciudades importantes.

Respecto a los pacientes del PCT distribuidos en los Centros de Salud se encontró que los casos con TB MDR fueron captados en su gran mayoría en el PCT del Hospital Guillermo Almenara a diferencia de los casos TB que fueron hallados en los demás PCT de la RAA, debido a que este establecimiento de salud se tratan a todos los pacientes con TB MDR pues se cuenta con un personal entrenado para el tratamiento especializado y personalizado de cada paciente realizándose el seguimiento y la evolución de la enfermedad; además que cuenta con una infraestructura adecuada y es el hospital principal de toda la red. A diferencia de los demás PCT (Grau, Huaycán, Chosica, Vitarte) que está a cargo solo una licenciada quién personalmente supervisa el estricto cumplimiento del tratamiento antituberculoso de los pacientes.

2. Relación de los pacientes con TB y TB MDR referente al virus HTLV-I.

La asociación entre la infección por HTLV-I y la TB está ampliamente documentada, pero poco se sabe sobre la influencia de este virus HTLV-I en la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Verdonck *et al.*, 2008; Bastos M. *et al.*, 2009).

Se ha evidenciado una relación de coinfección del 3.2% entre el virus HTLV-I y TB, y un 3.4% entre el HTLV-I y TB MDR. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p = 0.94$). Un estudio sugirió que la TB es una enfermedad asociada a HTLV-I en la categoría de complicación infecciosa (Gotuzzo *et al.*, 2010). Otros estudios mostraron pruebas de que la infección por HTLV-I aumenta la severidad y susceptibilidad a la tuberculosis (Brites *et al.*, 2002; Marinho *et al.*, 2005., Porto *et al.*, 2005). Con respecto a los pacientes TB MDR que reciben un tratamiento de fármacos antituberculosos como son: Kanamicina, Ciprofloxacina, Ethionamida, Cicloserina, AmoxilAcidoClavulónico, Capreomicina, Etambutol, Cicloserina y Pirazinamida. Se desconoce aún cómo afectan estos fármacos a los pacientes coinfectados con HTLV-I.

Sobre los factores de riesgo en relación al virus HTLV-I incluidos en la encuesta epidemiológica, principalmente por contacto de alto riesgo sexual y transfusión sanguínea, muchos de pacientes con TB y TB MDR aseguraron no haber tenido ninguno de estos factores. Sin embargo, las respuestas a las preguntas acerca de estos factores no fueron necesariamente verídicas.

En la población con TB MDR se encontró 2 (5,13%) pacientes del género masculino en coinfección con el HTLV-I, más no hubieron pacientes del género femenino para esta coinfección; a su vez para la población de TB se encontró un

(1,79%) paciente del género masculino y 2 (5,41%) pacientes del género femenino positivos para HTLV-I, a diferencia de los estudios de Sánchez-Palacios *et al.*, 2003 donde afirma que las mujeres son más propensas a infectarse con HTLV-I que los hombres.

Una investigación basada en la integración estructurada y sistemática de diferentes estudios sobre la asociación entre infección del virus HTLV-I y una tuberculosis activa, produjo un riesgo estimado de 3,25%; por ello, se sugiere una prevención de TB en portadores de HTLV-I que viven en zonas endémicas (Arruda *et al.*, 2011).

3. Relación de los pacientes con antecedentes de TB referente al virus HTLV-I.

Se obtuvo como resultado del análisis que 3 (5,88%) de los casos positivos de pacientes coinfectados presentaron un episodio anterior de TB, donde 2 de estos pacientes pertenecen al grupo de los TB MDR y 1 paciente pertenece al grupo de los TB.

En un estudio de Verdonck *et al.*, 2008 se evaluó la asociación entre el HTLV-I y el seguimiento de la tuberculosis activa, entre los miembros de una familia de personas infectadas con HTLV-I, concluyéndose que la infección por HTLV-I aumenta la susceptibilidad de un individuo a la tuberculosis activa.

4. Importancia de los Resultados

En el presente estudio se registra un total de 3.3% para los grupos de TB y TB MDR coinfectados con HTLV-I, un tanto menos que el registrado en el reporte de Verdonck *et al.*, (2007), con un 5,8% de pacientes coinfectados de una población de 311 casos. En Perú, se ha reportado una estimación que entre el 1 y 3% de la

población adulta sana es asintomática para el virus HTLV-I (Alarcón *et al.*, 2006; Sánchez-Palacios *et al.*, 2003), lo que evidencia que este virus se encuentra circulante en Lima, demostrando su presencia en individuos asintomáticos y su incremento en el tiempo.

Bastos *et al.*, (2012) asevera que el deterioro de las células tipo Th1 de respuesta inmune a antígenos micobacterianos aumenta la susceptibilidad a la tuberculosis. En pacientes infectados por HTLV-I este aumento es debido a la reducción de la producción del TNF- α . También, la gravedad de la TB en pacientes con HTLV-I está relacionada con una mayor respuesta inflamatoria.

La coinfección entre estas dos enfermedades resulta preponderante sobre todo en los países endémicos. El HTLV-I es una infección endémica en el Perú, siendo muchos de ellos portadores asintomáticos (Gotuzzo *et al.*, 2004). Ninguno de los pacientes incluidos en el presente estudio indicó ser de provincia aunque muchos tienen orígenes de provincia y lo más probable es que el virus se encuentre centralizado en Lima.

Por tanto, en este estudio y tantos otros relacionados reportan la influencia del HTLV-I sobre el grupo de TB a lo que se ha añadido un grupo poco estudiado como son los TB MDR, a pesar de esto no se le da la mayor atención e importancia pues muchos personales de salud desconoce sobre esta coinfección y sus implicancias. Por ello, antes del inicio del tratamiento antituberculoso es importante la introducción de un despistaje serológico de HTLV-I que será de gran utilidad para un tratamiento adecuado y específico de estos pacientes.

VII. CONCLUSIONES

- Existe presencia de HTLV-I en los grupos clínicamente diagnosticados con TB y TB MDR. Se obtuvo 5 casos positivos para HTLV-I que representa el 3,31% de la población total analizada.
- En el estudio realizado se encontró una mayor presencia de HTLV-I en pacientes TB que TB MDR. La frecuencia de coinfección de HTLV-I en pacientes con TB es de 3,22% (3 casos) y de 3,45% (2 casos) en pacientes con TB MDR.
- De los 5 pacientes positivos para HTLV-I, pertenecientes al presente estudio, se encontró que el HTLV-I predomina en el sexo masculino y en el grupo etario que oscila entre los 14 a 60 años.
- En el presente estudio, la coinfección de HTLV-I y *M. tuberculosis* en los pacientes TB y TB MDR se ha detectado que todos pertenecen a la provincia de Lima. Considerándose fuente de diseminación de estos dos patógenos.

VIII. RECOMENDACIONES

- Se deben realizar investigaciones futuras relacionadas al presente estudio, para determinar la respuesta inmune en individuos positivos al virus HTLV-I con TB y TB MDR pues se sabe que ambas son enfermedades endémicas para nuestro país.
- Se debe implementar métodos de detección y confirmación en el PCT que contribuyan a la prevención y control adecuado del virus HTLV-I, sobre todo en pacientes TB MDR debido a que ésta es una población poco estudiada, pero desarrolla el cuadro más agresivo de la TB.
- Se necesitan más estudios para relacionar la coinfección TB y HTLV-I porque aún no se reportan cifras exactas de coinfección en los lugares endémicos para ambas enfermedades y con una mayor población para obtener una mayor confiabilidad de los resultados obtenidos.
- Se deben hacer seguimientos de los pacientes coinfectados con HTLV-I para prevenir e identificar los factores de riesgo, evitando la diseminación entre familiares y personas cercanas.
- Realizar campañas masivas para la difusión, conocimiento y prevención sobre las formas de contagio del virus HTLV-I a nivel nacional.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aboulafia, D.; Mitsuyasu, R. & Slamon, D. 1991. Human T-cell leukemia virus infection in non-intravenous drug using HIV seropositive men in Los Angeles. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 7:333-336.

Alarcón, J.; Friedman, H.; Montano, S. & Zunt, J. 2006. High endemicity of Human T-cell lymphotropic Virus Type 1 among pregnant women in Perú. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 15;42(5): 604-609.

Alarcón, V.; Romaní, F.; Montano, S. & Zunit, J. 2011. Transmisión Vertical de HTLV-I en el Perú. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 28(1):101-108.

Aponte, L. & Hernández R. 2011. Alteraciones de patrones funcionales en personas con tuberculosis pulmonar, Villavicencio, Colombia. *Avances en Enfermería XXIX (1):* 42 – 54.

Arruda, S.; Loureiro, C.; Almeida, M.; Mendes, D.; Grassi, M.; Lapa, J.; Verdonck, K.; Gotuzzo, E.; Galvao-Castro, B. 2011. Association between Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 (HTLV 1/2) infection and tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Retrovirology*, 8(Suppl 1):A80.

Azran, I.; Schavinsky-Khrapunsky, Y.; Priel, E.; Huleihel, M.; Aboud, M.; 2004. Implications of the evolution pattern of human T-cell leukemia retroviruses on their pathogenic virulence (Review). *Int J Mol Med* 14:909-15.

Ball de Picón, E.; Moreno, Y.; Tachón, B.; Ordoñez, Y. & Morales, M. 2004. Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo 1. Presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana*; 42(2): 23-29.

Barmak, K.; Harhaj, E.; Grant, C.; Alefantis, T.; Wigdahl, B. 2003. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 308: 1-12.

Bastian, I.; Gardner, J.; Webb, D.; Gardner I. 1993. Isolation of a human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. *J. Virol.* 67:843–851.

Bastos, M.; Osterbauer, B.; Mesquita, D.; Carrera, C.; Albuquerque, M.; Silva, L.; Pereira, D.; Riley, L. & Carvalho, E. 2009. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Salvador, Bahia, Brazil. Int J Tuberc. Lung. Dis.* Dec; 13(12):1519-23.

Bastos, M.; Santos, S.; Souza, A.; Finkmoore, B.; Bispo, O.; Barreto, T.; Cardoso, I.; Bispo, I.; Bastos, F.; Pereira, D.; Riley, L. & Carvalho, E. 2012. Influence of HTLV-I on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infectious Diseases.* Aug 28;12:199.

Bellei, N.; Granato, C.; Tomyiama, H.; Castelo, A. & Ferreira, O. 1996 HTLV infection in a group of prostitutes and their male sexual clients in Brazil: seroprevalence and risk factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90:122-125.

Belza, M. 2004. Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain, 2000-2001. *Eur. J. Epidemiol*;19:279-282.

Berini, Carolina Andrea. 2010. "Virus Linfotrópico T – Humano tipo 1 y 2 (HTLV-I/2): Optimización del Diagnóstico y Epidemiología Molecular en distintas poblaciones de Argentina". Dra. Mirna Marcela Biglione. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Argentina. 149 pp.

Bernabé, A. 2008. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Revista Chilena de Infectología*; 25 (2): 104-107.

Best, I.; Adaui, V.; Verdonck, K.; González, E.; Tipismana, M.; Clark, D.; Gotuzzo, E. & Vanham, G. 2006. Proviral load and immune markers associated with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Peru. *Clin. Exp. Immunol.* Nov; 146 (2):226-33.

Bittencourt, A.; Dourado, I.; Filho, P.; Santos, M.; Valadao, E.; Alcantara, L. & Galvao Castro, B. 2001. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 26:490-494.

Bittencourt, A.; Oliveira, M.; Ferraz, N.; Vieira, M.; Muniz, A. & Brites, C. 2006. Adult onset infective dermatitis associated with HTLV-I. Clinical and immunopathological aspects of two cases. *Eur J Dermatol*;16:62-66.

Bonilla, C. 2008. Tuberculosis in Peru: current status. *Acta Med. Per.* 25(3).

Bouzas, M.; Picchio G.; Muchnik, G.; Campestri, R.; Cahn, P.; Perez, H.; Gallo, D. & Hanson, C. 1990. HTLV-I in Argentina. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 3 (7): 741-2.

Bravo, F. 2004 Nuevas enfermedades dermatológicas inducidas por virus. Diagnóstico. 43 (4):176-9.

Brites, C.; Weyll, M.; Pedroso, C.&Badaro, R. 2002. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-I) infection in Bahia, Brazil. Aids, 16:1292-1293.

Caminero, J.; Medina, M.; Rodríguez, F. & Cabrera, P. 1998. Tuberculosis y otras micobacteriosis. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: EDIMPSA. 24(1): 212-227

Cann, A. & Chen, I. 1996. Human T-cell leukemia virus type I and II. Fields Virology. 3rd edition. Philadelphia: Raven Publishers. 2:1849-79.

Caribbean Epidemiology Center. 1990. Public health implications of HTLV-I in the Caribbean. Wkly. Epidemiol. Rec; 65(9): 63-65.

Carneiro-Proetti, A.; Catalán, B. & Proeitti, F. 2002. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern? J. Biomed Sci; 9:587-595.

Cartier, L.; Araya, F.; Castillo J.; Zaninovic, V.; Hayami, M.; Miura, T.; Imai, J.; Sonoda, S.; Shiraki, H.; Miyamoto, K. & Tajima, K. 1993. Southernmost carriers of HTLV-I/II in the world. *Jap J Cancer Res.* 84:1-3.

Carvalho, E. & Da Fonseca, A. 2004. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-I and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunology*; 26: 487-497.

Center for Disease and Control, 2010. Eliminación de la Tuberculosis. 2pp.

Chávez, M.; Domínguez, M.; Blank, A.; Quintana, M.; Eizuru, Y. & García, F. 2004. Reconstrucción de la evolución molecular de la infección actual por el virus linfotrópico humano tipo I en Colombia. *Biomédica*; 24:20-32, Chile. *J. Mol. Evol.* 44:S76–S82.

Chiyoda S.; Kinoshita, K.; Egawa, S.; Inoue, J.; Watanabe, K. & Ifuku, M. 2001. Decline in the positive rate of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-I) antibodies among blood donors in Nagasaki. *Intern Med*; 40:14-17.

Cuba, J. 2004. Virus Linfotrópico Humano de Células T tipo 1. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública* 21(4): 195-196.

De la Fuente, L.; Toro, C.; Soriano, V.; Brugal, M.; Vallejo, F.; Barrio, G.; Jiménez, V. & Silva, T. 2006. HTLV infection among young injection and non injection heroin users in Spain: prevalence and correlates. *J Clin. Virol* 35:244-249.

De Rivera, I.; Amador, L.; Mourra, S.; Li, Z. & Rasheed, S. 1995. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Honduras. *J. Clin. Microbiol.* 33 (11): 2999-3003.

Delaporte, E.; Buve, A.; Nzila, N.; Goeman, J.; Dazza, M.; Henzel, D.; Heyward, W.; St-Louis, M.; Piot, P. & Laga, M. 1995. HTLV-I infection among prostitutes and pregnant women in Kinshasa, Zaire: how important is high-risk sexual behavior? *J Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*; 8:511-515.

Desgranges, C.; Fillon, S.; Audoly, G.; Neisson-Vernant, C.; Bera, O.; Ouka, M.; Cesaire, R.; Buzelay, L. & Barin, F. 1996 Presence of HIV-1 subtypes B and F and HTLV-I in HIV/HTLV coinfecting individuals of Martinique. *J Acquir.Immune.Defic.Syndr Hum Retrovirol*; 13:468-470.

Douville, R.; Olier, S.; Green, P.; Lin, R. & Hiscott, J. 2011. HTLV-I HBZ protein inhibits IRF3 mediated innate immune responses. *Retrovirology*, 8(Suppl 1):99.

Edlich, R.; Arnette, J. & Williams, F. 2000. Global epidemic of human T-Cell lymphotropic virus type-1. (HTLV-I). *J. Emerg. Med.* 18: 109-119.

Eirin, M. 2011. Epidemiología molecular del virus Linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-I) en Argentina: análisis étnico-geográfico y variabilidad viral. Dra. Mirna Biglione. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Argentina, pp. 152.

Ferreira, L.; Caramelli, P. & Carneiro-Proietti, A. 2010. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-I): When to suspect infection? *Rev. Assoc. Med. Bras*; 56(3): 340-7.

Fujiyama C. *et al.* 1993. A new endemic focus of human T lymphotropic virus type II carriers among Orinoconatives in Colombia. *J. Infec. Dis.* 168 (4) 1075-7.

Fujiyoshi, T.; Fujiyama, C.; Kuwayama, M.; Miyashita, H.; Ohnishi, H.; Blank, M.; Zaninovic, V.; Blank, A. & Cartier, L. 1995. Ethnic segregation of HTLV-I and HTLV-II carriers among South American native Indians. *Int. J. Cancer* 63 (4): 510-5.

Garcia, M. 2001. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en Orizaba, Veracruz. Implicaciones para el programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Rev. Invest. Clin. 53 (4): 315-323.

Gastaldello, R.; Hall, W. & Gallego, S. 2004. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. J. Acquir Immune Defic. Syndr. 35:301-308.

Gessain, A.; Yanagihara, R.; Franchini, G.; Garruto, R.; Jenkins, C.; Ajdukiewicz, A.; Gallo, R. & Gajdusek, D. 1991. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7694–7698.

Goon, P.; Igakura, T.; Hanon, E.; Mosley, A.; Barfield, A.; Barnard, A.; Kaftantzi, L.; Tanaka, Y.; Taylor, G.; Weber, J. & Bangham, C. 2004. Human T Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Specific CD4⁺ T Cells: Immunodominance Hierarchy and Preferential Infection with HTLV-I. *J. Immunol.* 172: 1735-1744.

Goncalves, D.; Proietti, F.; Barbosa-Stancioli, E.; Martins, M.; Ribas, J.; Martins-Filho, O.; Teixeira-Carvalho, A.; Peruhype-Magalhães, V. & Carneiro-Proietti A. 2008. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2008. Jun;7(2):98-107.

Gottuzo, E.; Yamamoto, V.; Kanna, M.; Chauca, G. & Douglas, M. 1996. Human T-cell lymphotropic virus type I infection among Japanese immigrants in Peru. *Int. J. Infect. Dis.* 1: 75-7.

Gotuzzo, E.; Verdonck, K.; González, E. & Cabada, M. 2004. Virus Linfotrópico Humano De Células T Tipo 1 (HTLV-I): Una infección endémica en el Perú. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública.* 21(4):253-260.

Gotuzzo, E.; González, E.; Verdonck, K.; Mayer, E.; Ita, F. & Clark, D. 2010. Veinte años de investigación sobre HTLV-I y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta. Med. Per.* 27 (3).

Gotuzzo, E.; Arango, C.; De Queiroz-Campos, A. & Istúriz, R. 2000. Human T-cell lymphotropic virus 1 in Latin America. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 14(1): 211-39.

Guimaraes, M.; Bastos, F.; Telles, P.; Galvao-Castro, B.; Diaz, R.; Bongertz, V. & Goncalves, M. 2001. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol*; 21:143-151.

Higuchi, M. & Fujii, M. 2009. Distinct functions of HTLV-I Tax I form HTLV-2 Tax 2 key roles to viral pathogenesis. *Retrovirology*, 6:117.

Hahn, B.; Shaw, G.; Popovic, M.; Lo-Monico, A.; Gallo, R. & Wong-Staal, F. 1984. Molecular cloning and analysis of a new variant of human T-cell leukemia virus (HTLV-ib) from an African patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int. J. Cancer* 34:613–618.

Hino, S.; Katamine, S.; Miyata, H.; Tsuji, Y.; Yamabe, T. & Miyamoto, T. 1996. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*; 13 Suppl 1:S199-203.

Hisada, M.; Stuver, S.; Okayama, A. & Mueller, N. 1999. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of HTLV-I in Japan. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 22: 302–307.

Hlela, C.; Shepperd, S.; Khumalo, N. & Taylor, G. 2009. The Prevalence Of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 In The General Population Is Unknown. *Aids Rev.* 11:205-14.

Ishihara, S.; Okayama, A.; Stuver, S.; Horinouchi, H.; Shioiri, S.; Murai, K.; Kubota, T.; Yamashita, R.; Tachibana, N. & Tsubouchi, H. 1994. Association of HTLV-I antibody profile of asymptomatic carriers with proviral DNA levels of peripheral blood mononuclear cells. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 7: 199-203.

Johnson, R.; Griffin, D.; Arregui, A.; Mora, C.; Gibbs C.; Cuba, J.; Trelles, L. & Vaisberg, A. 1988. Spastic paraparesis and HTLV-I infection in Peru. *Ann. Neurol.* 23: S151-S5.

Jacobson, S. 2002 Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J. Infect. Dis.* 186 (Suppl 2):S187-S192.

Juscamaita, Z.; Torrealva, M.; Cairampona, R. & Gotuzzo, E. 2004. Seroprevalencia del Virus Linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-I) en gestantes y grupos de elevada prevalencia para enfermedades de transmisión sexual de Ayacucho, Perú. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*; 21(4):269-272.

Kalyanaraman, V.; Sarngadharan, M.; Robert-Guroff, M.; Miyoshi, I.; Golde, D. & Gallo, R. 1982 A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218:571-573.

Kamiura, S.; Ohashi, K.; Azuma, C.; Saji, F. & Tanizawa, O. 1989. Seroprevalence rate of HTLV-I in pregnant women in Osaka Prefecture. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai zasshi*.41 (11):1855-1858.

Kannian, P. & Green, P. 2010. Human T Lymphotropic virus type I (HTLV-I): Molecular Biology and Oncogenesis. *Viruses*,2,2037-2077.

Kazanji, M. & Gessain, A. 2003. Human T-cell Lymphotropic Virus types I and II (HTLV-I/II) in French Guiana: clinical and molecular epidemiology. *Cad. Sau de Publica*.19:1227-1240.

Kinet, S.; Swainson, L.; Lavanya, M.; Mongellaz, C.; Montel-Hagen, A.; Craveiro, M.; Manel, N.; Battini, J.; Sitbon, M. & Taylor, N. 2007. Isolated receptor binding domains of HTLV-I and HTLV-2 envelopes bind Glut-1 on activated CD4+ and CD8+ T cells. *Retrovirology* 4:31.

La Grenade, L.; Manns, A.; Fletcher, V.; Derm, D.; Carberry, C.; Hanchard, B.; Maloney, E.; Cranston, B.; Williams, N.; Wilks, R.; Kang, E. & Blattner, W. 1998. Clinical, pathologic and immunologic features of human T lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis in children. *Arch. Dermatol*. 134: 439-444.

La Rosa, A.; Zunt, J.; Peinado, J.; Lama, J.; Ton, T.; Suarez, L.; Pun, M.; Cabezas, C. & Sanchez, J. 2009. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin. Infect. Dis*.49:112-117.

Lambert, S.; Bouttier, M.; Vassy, R.; Seigneuret, M.; Petrow-Sadowski, C.; Janvier, S.; Heveker, N.; Ruscetti, F.; Perret, G.; Jones, K. & Pique, C. 2009. HTLV-I uses HSPG and neuropilin-1 for entry by molecular mimicry of VEGF165. *Blood*. 113:5176-5185.

Leon, G.; Quiros, A.; Lopez, J.; Hung, M.; Diaz, A.; Goncalves, J.; Da Costa, O.; Hernandez, T.; Chirinos, M. & Gomez, R. 2003. Seropositivity for human T lymphotropic virus types I and II among donors at the Municipal Blood Bank of Caracas and associated risk factors. *Rev. Panam. Salud Publica*; 13:117-123.

Levine, P. & Blattner, W. 1987 The epidemiology of diseases associated with HTLV-I and HTLV-II. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1(3): 501-10.

Lezin, A.; Olindo, S.; Olié, S.; Varrin-Doyer, M.; Marlin, R.; Cabre, P.; Smadja, D. & Cesaire, R. 2005. Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Proviral Load in Cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis.* 191(11):1830-4.

Li, H.; Biggar, R.; Miley, W.; Maloney, E.; Cranston, B.; Hanchard, B. & Hisada, M. 2004. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of Human T Lymphotropic Virus Type I. *The Journal of Infectious Diseases*; 190:1275-8.

Lins, L.; De Carvalho, V.; De Almeida, R.; Azevedo, R.; Kashima, S.; Gallazi, V.; Xavier, M.; Galvão-Castro, B. & Alcantara, L. Oral health profile in patients infected with HTLV-I: clinical findings, proviral load, and molecular analysis from HTLV-I in saliva. *J. Med. Virol.* 2012 Sep; 84(9):1428-36.

Mahieux, R.; Ibrahim, P.; Mauclore, P.; Herve, V.; Michel, P.; Tekaia, F.; Chappey, C.; Garin, B.; Van Der Ryst, E.; Guillemain, B.; Ledru, E.; Delaporte, E.; De The, G. & Gessain, A. 1997. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) strains: identification of a new and distinct HTLV-I molecular subtype in Central Africa and in pygmies. *J. Virol.* 71:1317–1333.

Maloney, E.; Ramírez, H.; Levin, A. & Blattner, W. 1989. A survey of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in south-western Colombia. *Int. J. Cancer* 44 (3) 419-23.

Maloney, E.; Biggar, R.; Neel, J.; Taylor, M.; Hahn, B.; Shaw, G. & Blattner, W. 1992. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J. Infect. Dis.* 166(1): 100-7.

Manel, N.; Kinet, S.; Kim, F.; Taylor, N.; Sitbon, M. & Battini, J. 2004. GLUT-1 is the receptor of retrovirus HTLV. *Med. Sci. (Paris)* 20:277-279.

Mansuy, J.; Schlegel, L.; Villeneuve, L.; Mengelle, C. & Magnaval, J. 1999. Seroprevalence of retroviral infections among pregnant women in Martinique (French West Indies). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61:598-599.

Marinho, J.; Galvão-Castro, B.; Rodrigues, L. & Barreto, M. 2005. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* Dec. 15; 40(5):625-8.

Marriott, S. & Semmes, O. 2005. Impact of HTLV-I Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene*. 24: 5986- 5995.

Marsh, B. 1996. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin. Infect. Dis.* 23 (1): 138-45.

Matsuzaki, T.; Ootose, H.; Hashimoto, K.; Shibata, Y.; Arimura, K. & Osame, M. 1993. Diseases among men living in human T-lymphotropic virus type I endemic areas in Japan. *Intern. Med.* 32: 623–628.

Merino, F.; Robert-Guroff, M.; Clark, J.; Biondo-Bracho, M.; Blattner, W. & Gallo, R. 1984. Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int. J. Cancer* 34 (4) :501-6.

Ministerio de Salud (MINSA), 2004. Informe de Gestión: Situación de la Tuberculosis en el Perú. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. 1-2 pp.

Ministerio de Salud (MINSA), 2006. Manejo de la Tuberculosis. Capacitación para el Personal del Establecimiento de Salud. Publicación con apoyo técnico y financiero del Centers for Disease and Control and Prevention (CDC) de los EEUU, proyecto: PARTNERS TB CONTROL. 1-2 pp.

Miura, T.; Yamashita, V.; Zaninovic, V.; Cartier, L.; Takehisa, J.; Igarashi, T.; Ido, E.; Fujiyoshi, T.; Sonoda, S.; Tajima, K. & Hayami, M. 1997. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *J. Mol. Evol.* 44 Suppl 1:S76-82.

Miura, T.; T. Fukunaga, T.; Igarashi, T.; Yamashita, M.; Ido, E.; Funahashi, S.; Ishida, T.; Washio, K.; Ueda, S.; Hashimoto, K.; Yoshida, M.; Osame, M.; Singhal, B.; Zaninovic, V.; Cartier, L.; Sonoda, S.; Tajima, K.; Ina, Y.; Gojobori, T. & Hayami, M. 1994. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:1124–1127.

Mogensen, T. & Paludan, S. 2001. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65: 131-150.

Moriuchi, M.; Moriuchi, H. & Milk, A. 2001. Protein Lactoferrin Enhances Human T Cell Leukemia Virus Type I and Suppresses HIV-1 Infection. *The Journal of Immunology*. 166: 4231-4236.

Mueller, N.; Okayama, A.; Stuver, S. & Tachibana, N. 1996. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* v. 13, n. 1, p.S2-7.

Mueller, N.; Tachibana, N.; Stuver, S.; Okayama, A.; Ishizaki, J.; Shishime, E.; Murai, K.; Shioiri, S. & Tsuda, K. 1990. Epidemiological Perspectives of HTLV-I. *Human Retrovirology: HTLV* 281- 293.

Nakashima, K.; Kashiwagi, S.; Noguchi, A.; Hirata, M.; Hayashi, J.; Kawasaki, T.; Uezono, K.; Itoh, K.; Acharya, G. & Ogata, M. 1995. Human T-lymphotropic virus type- I and hepatitis A, B and C viruses in Nepal: a serological survey. *J Trop Med Hyg*; 98:347-350.

National Tuberculosis Center Francis J. Curry. 2008. Tuberculosis Contact Investigation in Jail: A Facilitator Guide. March 2.336 pp.

Nerurkar, V.; Song, K.; Saitou, N.; Melland, R. & Yanagihara, R. 1993. Interfamilial and intrafamilial genomic diversity and molecular phylogeny of human T-cell lymphotropic virus type 1 from Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Virology*; 196(2): 506-13.

Pasquier, C. 2004. HTLV-I: De l'épidémiologie moléculaire aux maladies. *Med Trop*; 64 : 511-516.

Pedral-Sampaio, D.; Martins, E.; Pedrosa, C.; Brites, C.; Duarte, M. & Harrington, W. 1997. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz. J. Infect. Dis*; 1 31-35.

Plan Estratégico Multisectorial de Respuesta Nacional a la Tuberculosis (PEM). Ministerio de Salud. 2009. *Boletín Epidemiológico*, Marzo 3 (1): 1.

Poiesz, B.; Ruscetti, F.; Gazdar, A.; Bunn, P.; Minna, J. & Gallo, R. 1980. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 77:7415-7419.

Poiesz, B.; Ruscetti, F.; Gazdar, A.; Bunn, P.; Minna, J. & Gallo, R. 1980. Isolation of new type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 7415-9.

Porto, A.; Santos, S.; Muniz, A.; Basilio, V.; Rodrigues, W.; Neva, F.; Dutra, W.; Gollob, K.; Jacobson, S. & Carvalho, E. 2005. Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) carriers and is more prevalent in HTLV-I carriers than in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*, 191:612-618.

Proietti, F.; Carneiro-Proietti, A.; Catalan-Soares, B.; Murphy, E. 2005. Global Epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*.24:6058-6068.

Reeves, W.; Levine, P.; Cuevas, M.; Quiroz, E.; Maloney, E. & Saxinger, W. 1990. Seroepidemiology of human T cell lymphotropic virus in the Republic of Panamá. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 42 (4):374-9.

Rengifo, L.; Cortez, F.; Quijano, E.; Ontón, J. & Betanzos, A. 2007. Sarna Noruega con Linfoma Cutáneo en un paciente HTLV-I positivo. *Dermatol. Peru.* 17(1):48-51.

Robert-Guroff, M.; Weiss, S.; Giron, J.; Jennings, A.; Ginzburg, H.; Margolis, I.; Blattner, W. & Gallo, R. 1986. Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II, and -III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. *Jama.* 255:3133-3137.

Rodríguez, M. 1952. Paraplejía espástica sífilítica de Erb. Tesis de bachiller Facultad de Medicina, U.N.M.S.M. pp 288

Salemi, M.; Van Dooren, S.; Audenaert, E.; Delaporte, E.; Goubau, P.; Desmyter, J. & Vandamme, A. 1998. Two new human T-lymphotropic virus type-I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have closest relatives among African STLV-I strains. *Virology*, 246(2):277-87.

Sanchez-Palacios, C.; Gotuzzo, E.; Vandamme, A. & Maldonado, Y. 2003. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int. J. Infect. Dis*; 7:132-137.

Santos, S.; Porto, A.; Muniz, A.; De Jesus, A.; Magalhaes, E.; Melo, A.; Dutra, W.; Gollob, K. & Carvalho, E. 2004. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect. Dis*; 4:7

Saxinger, W.; Blattner, W.; Levine, P.; Clark, J.; Biggar, R.; Hoh, M.; Moghissi, J.; Jacobs, P.; Wilson, L.; Jacobson, R.; Crookes, R.; Strong, M.; Ansari, A.; Dean, A.;

Nkrumah, F.; Mourali, N. & Gallo, C. 1984. Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) antibodies in Africa. *Science*: 225(4669): 1473-76.

Seiki, M.; Hattori, S.; Hirayama, Y. & Yoshida, M. 1983. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*; 80:3618-3622.

Seiki, M.; Watanabe, T.; Komuro, A.; Miyoshi, I.; Hayami, M. & Yoshida, M. 1984. Characterization of simian retrovirus genome related to human T-cell leukemia virus type I. *Princess Takamatsu Symp*; 15:241-249.

Sng, E.; Thirumoorthy, T.; Levin, A.; Alexander, S.; Sng, I. & Blattner, W. 1991. Evidence of HTLV-I infection in Singapore prostitutes. *Int J STD AIDS*; 2:172-175.

Soto, L.; García-Vallejo, F.; Rengifo, B.; Domínguez, M.; Vergara, A. & Essex, M. 1995. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-Specific antibodies and cell-free RNA in crevicular fluid-rich saliva from patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *Viral Immunology*; 8: 141-150.

Stigum, H.; Magnus, P.; Samdal, H. & Nord, E. 2000. Human T-cell lymphotropic virus testing of blood donors in Norway: a cost-effect model. *Int J Epidemiol*; 29:1076-1084.

Suarez, P.; Watt, C.; Alarcón, E.; Portocarrero, J.; Zavala, D.; Canales, R.; Luelmo, F.; Espinal, M. & Dye, C. 2001. The Dynamics of Tuberculosis in Response to 10 Years of Intensive Control Effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases* 184: 473 – 78.

Talarmin, A.; Vion, B.; Ureta-Vidal, A.; Du Fou, G.; Marty, C. & Kazanji, M. 1999. First seroepidemiological study and phylogenetic characterization of human T-cell

lymphotropicvirus type I and II infection among Amerindians in FrenchGuiana.*J. Gen. Virol.* 80, Pt 12, .3083-8.

Tangy, F. 1996.Molecular Biology of HTLV-I.In: HTLV Truths and questions. Zaninovic V. (ed), Fundación MAR, Colciencias,Cali, Colombia.pp: 1.

Taylor, G.; Bodéus, M.; Courtois, F.; Pauli, G.; Del Mistro, A.; Machuca, A.;Padua, E.;Andersson, S.;Goubau, P.;Chieco-Bianchi, L.;Soriano, V.;Coste, J.;Ades, A. &Weber, J.2005. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *JAcquir Immune. Defic. Syndr*;38:104-109.

Toro, C.; Rodás, B.; Poveda, E. & Soriano, V. 2002. Infecciones por Retrovirus HTLV-I/II. *Medicine.* 2: 3915-3922.

Torres, C.; Award, C.; Varón, F.;Vélez, H.; Rojas, W.; Borrero, J.& Restrepo, J. 2007 Tuberculosis y Mycobacterium no tuberculosas..Fundamentos de Medicina. Neumología. Medellín:CIB.187-222.

Trujillo, L.; Munoz, D.; Gotuzzo, E.; Yi, A.& Watts, D. 1999.Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* among clandestine female sex workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis* 26:115-118.

Tseliou, P.; Spanakis, N.; Spiliotakara, A.; Politis, C.; Legakis, N.& Tsakris, A. 2003. HTLV-I and -II in south western Greece. *Transfusion*; 43:1641-1642.

Tsugane, S.; Watanabe, S.; Sugimura, H.;Otsu, T.;Tobinai, K.; Shimoyama, M.. ;Nanri, S. & Ishii, H.1988. Infectious states of human T lymphotropic virus type I and hepatitis

B virus among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. *Am. J. Epidemiol*, 128(5) 1153-61.

Van Dooren, S.; Shanmugam, V.; Bhullar, V.; Parekh, B.; Vandamme, A.; Heneine, W. & Switzer, W. 2004 Identification in gelada baboons (*Theropithecus gelada*) of a distinct simian T-cell lymphotropic virus type 3 with a broad range of Western blot reactivity. *J. Gen. Virol.* 85:507-519.

Van Dooren, S.; Gotuzzo, E.; Salemi, M.; Watts, D.; Audenaert, E.; Duwe, S.; Ellerbrok, H.; Grassmann, R.; Hagelberg, E.; Desmyter, J. & Vandamme, A. 1998. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] in Latin America. *J Gen Virol*; 79 (Pt 11): 269508.

Vandamme, A.; Liu, H.; Goubau, P. & Desmyter, J. 1994. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. *Virology* 202:212–223.

Verdonck, K.; González, E.; Henostroza, G.; Nabeta, P.; Llanos, F.; Cornejo, H.; Vanham, G.; Seas, C. & Gotuzzo, E. 2007. HTLV-I infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Perú. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(10):1066–1072.

Verdonck, K.; Henriquez, C.; Echevarria, J.; Huayanay, L.; Agapito, J.; Cairampona, R.; Seas, C. & Gotuzzo, E. 2004. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev. Med. Hered.* 15 (4) 197.

Verdonck, K.; González, E.; Schrooten, W.; Vanham, G. & Gotuzzo, E. 2008. HTLV-I infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-I-infected patients in Peru. *Epidemiol. Infect.* August; 136(8): 1076–1083.

Waldmann, T.; Dubois, S. & Tagaya, Y. 2001. Contrasting roles of IL-2 and IL-15 in the life and death of lymphocytes: implications for immunotherapy. *Immunity*, 14: 105-110.

Ward, H.; Day, S. & Weber, J. 1999 Risky business: health and safety in the sex industry over a 9 year period. *Sex Transm Infect*; 75:340-343.

Wattel, E.; Cavrois, M.; Gessain, A. & Wain-Hobson, S. 1996 Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-I. *J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*; 13 Suppl 1: S92-99.

Wiktor, S.; Pate, E.; Rosenberg, P.; Barnett, M.; Palmer, P.; Medeiros D, Maloney, E. & Blattner, W. 1997. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J. Hum. Virol.* 1(1):37-44.

Wolfe, N.; Heneine, W.; Carr, J.; Garcia, A.; Shanmugam, V.; Tamoufe, U.; Torimiro, J.; Tassy, A.; Lebreton, M.; Mpoudi-Ngole, E.; McCutchan, F.; Birx, D.; Folks.; Burke, D. & Switzer, W. 2005. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bush meat hunters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 102: 7994-9.

World Health Organization (WHO). 10 facts about tuberculosis. 2010. Genève: WHO; November Global Tuberculosis Control: Surveillance, planning, Financing. Report. Genève: WHO. 7-12.

World Health Organization. 2007. WHO report: global tuberculosis control surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB. 376. Geneva, Switzerland: WHO.

World Health Organization. 2008. The Stop TB strategy Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related millenium development goals. Genève: WHO.

World Health Organization. 2010. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing.Genève. WHO Report.pp 218.

World Health Organization.2011. Estadísticas Sanitarias Mundiales WHO Report. 16-17

Yasunaga, J.& Matsuoka, M. 2003.Leukemogenesis of adult T-cell leukemia. Int J Hematol 78:312-320.

Yoshida, M.; Miyoshi, I. & Hinuma, Y. 1982. Isolation and characterization ofretrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and itsimplication in the disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A;79:2031-2035.

Yoshida, M. 2005. Discovery of HTLV-I, the first human retrovirus, its unique regulatorymechanismsand insights into pathogenesis.Oncogene. 24: 5931-5937.

Yukawa, E.; Urano, T.; Nakahara, M.; Miyata, K.; Matsuura, T.; Taketani, F.; Hara, Y .& Mochizuki, M. 2006. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with human T-lymphotropic virus type 1 uveitis. Curr.Eye Res. Jan; 31(1):37-42.

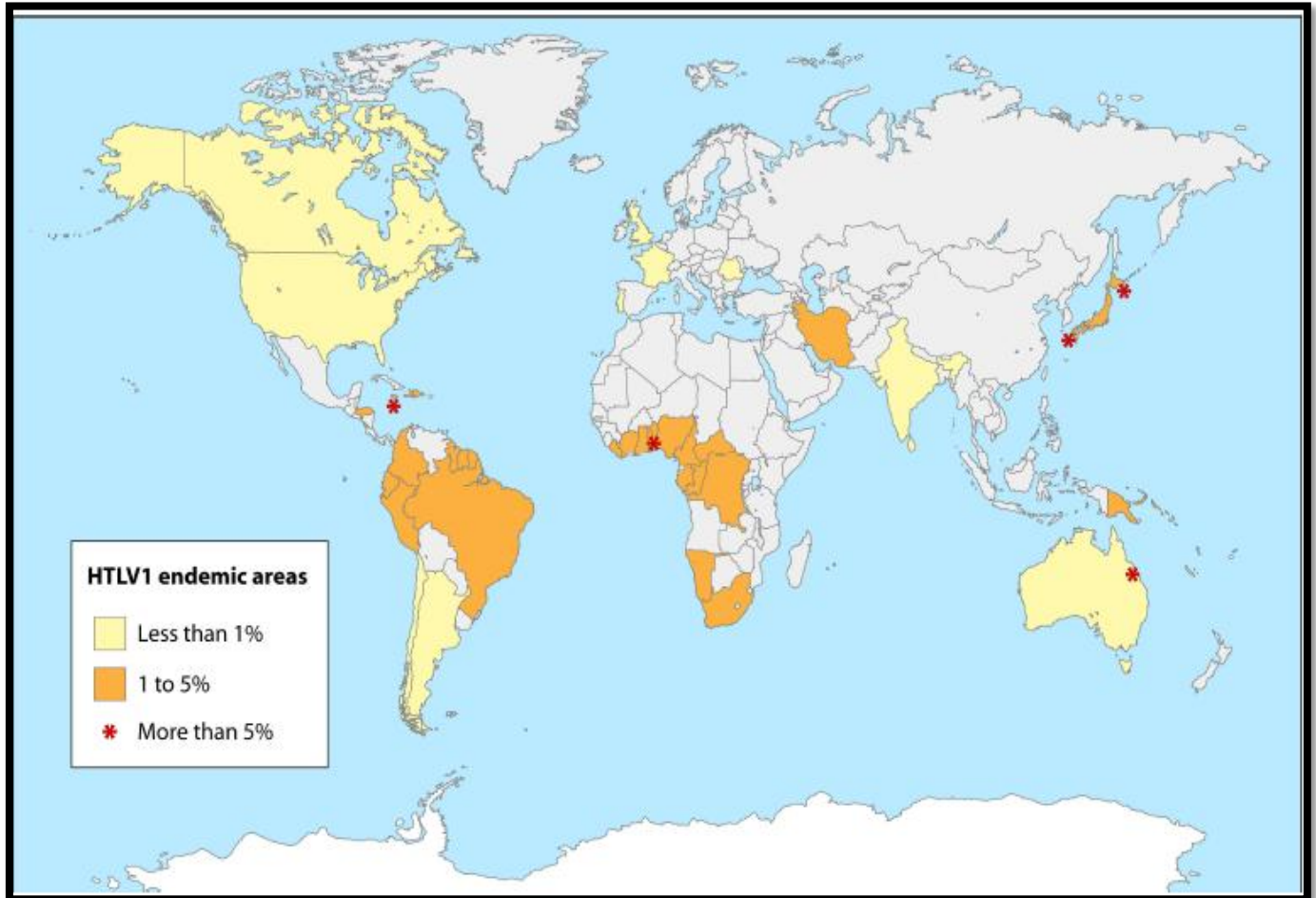
Zaninovic, V.; Galindo, J.& Blank, A. 1992. Enfermedades asociadas con el virus HTLV-I. Fundación Mar. Cali, Colombia.

Zunt, J.; La Rosa, A.; Peinado, J.; Lama, J.; Suarez, L.; Pun, M.; Cabezas, C. & Sanchez, J. 2006. Risk factors for HTLV-II infection in Peruvian men who have sex with men. *Am J Trop Med Hyg* 74 : 922-925.

Zurita, S.; Costa, C.; Watts, D.; Indacochea, S.; Campos, P.; Sanchez, J. & Gotuzzo, E. 1997. Prevalence of human retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru: a new endemic area for human T cell lymphotropic virus type 1. *Am J Trop Med Hyg*; 56:561-565.

X. ANEXOS

ANEXO 1



Distribución geográfica de HTLV-I en los países donde la enfermedad es endémica

Las tasas de prevalencia de HTLV-I se han estratificado en: tasa alta donde está más del 5% de la población, la tasa media que oscila entre 5% a 1%, y la tasa baja con menos de 1% de prevalencias. La distribución geográfica de la Infección por HTLV-I tiene aspectos interesantes. Las áreas de muy alta prevalencia, están rodeadas por áreas de prevalencia media o baja. Los grupos predominan en una misma latitud tendencia (Proietti *et al.*, 2005).

ANEXO 2

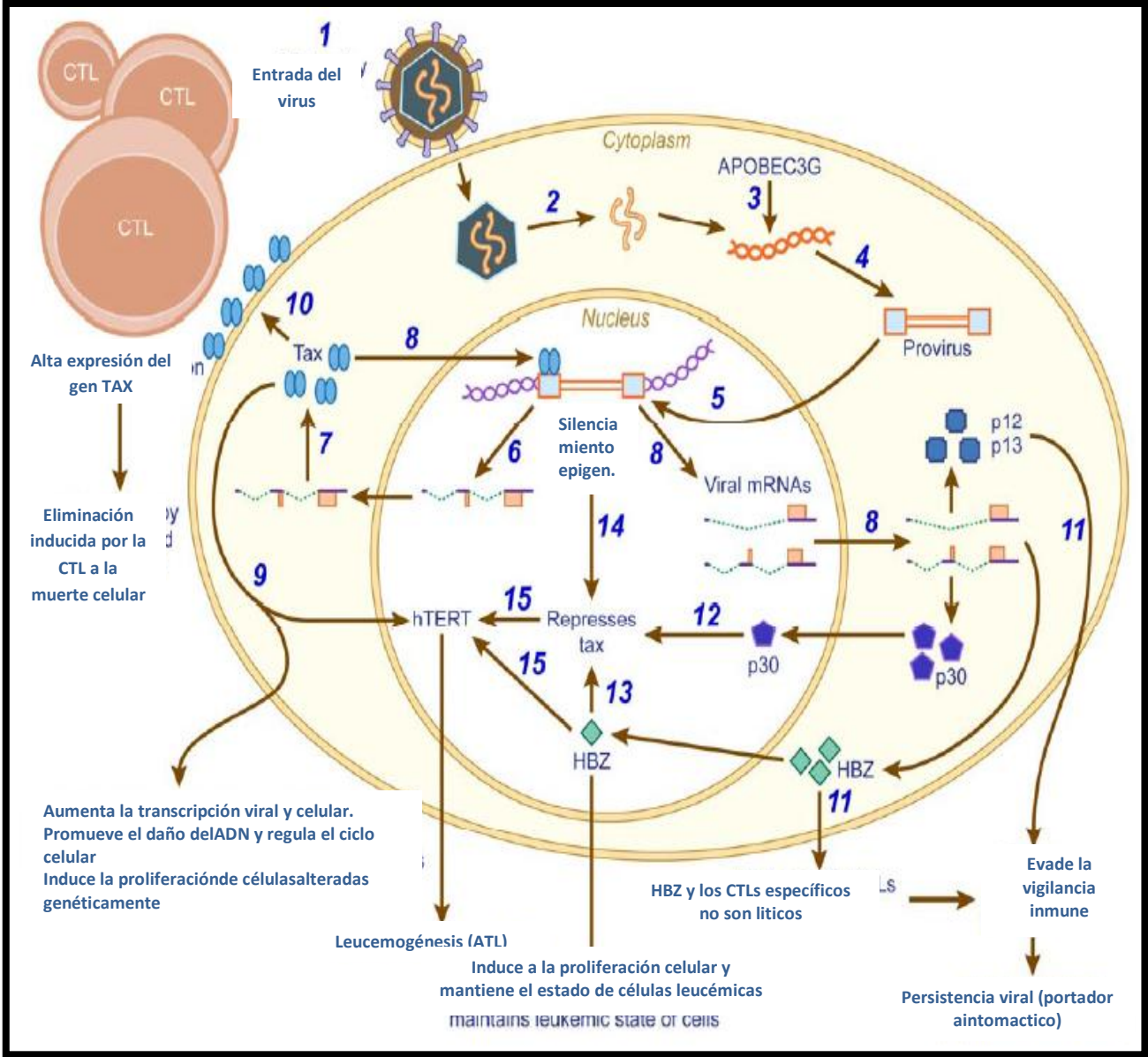


Figura 2. Modelo esquemático que ilustra los posibles mecanismos por los que el HTLV- 1 evade el sistema inmune del huésped (La secuencia de eventos se indica con números arábigos)(Fuente: Kannian, P & Green, L. 2010).

- 1: La entrada de un virión en una célula diana,
- 2: La nucleocápside libera el ARN viral,
- 3: Edición de baja frecuencia de la RNA genómico de APOBEC3G, un posible mecanismo para el silenciamiento epigenético;
- 4: La transcripción inversa en ADN de doble cadena
- 5: La integración proviral en el cromosoma huésped
- 6: La transcripción inicial y exportación completa de ARNm viral / doblemente empalmado por factores celulares de acogida

-
- 10: Alta expresión del gen Tax por los resultados de las células infectadas por virus en su eliminación por el Impuesto específico de la muerte celular inducida por los CTL,
- 11: La expresión de proteínas virales como accesorios: p12 y p13, facilita la persistencia viral en el huésped. El gen HBZ y CTLs específicos no lisan las células ATL debido a los bajos niveles de expresión de proteínas HTLV-I genera líneas de células transformadas y HBZ actúa en todas las líneas celulares de ATL. Esto ayuda a la evasión inmune y persistencia viral
- 12: la proteína accesoria, p30, transloca el núcleo y la ribonucleoproteína forma complejos con el gen Rex, Reprimiendo la expresión del gen TAX
- 13: HBZ reprime Tax a nivel transcripcional compitiendo por CREB-2 y CBP/p300, y en el nivel de proteína mediante la mejora de la expresión de PDLIM2. Los complementos del gen HBZ realizan la reducción de la actividad del gen Tax mediante la activación de factores celulares para inducir la transformación y proliferación de células genéticamente inestables;
- 14: los mecanismos epigenéticos de silenciamiento también resultan en disminución de los niveles del gen Tax para facilitar la expresión de la persistencia viral.
- 15: Se reduce Tax y aumenta los niveles de HBZ para reactivar hTERT, que es un acontecimiento clave en la progresión de ATL.

Anexo 3

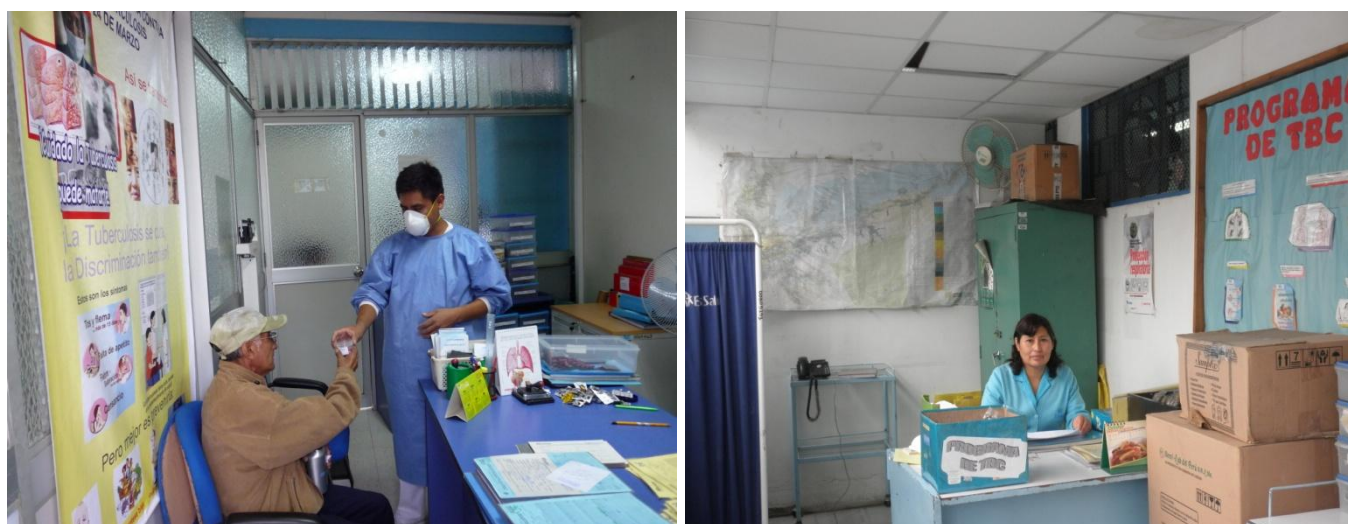
PROGRAMAS DE CONTROL PERTENECIENTES AL PRESENTE ESTUDIO



En el PCT del Hospital Guillermo Almenara a cargo de la Lic. Ana Maria Vera



En plena coordinación con la Lic. Jeny del PCT de la Clínica Chosica



El Tecnico Edwin haciendo la entrega de fármacos a un paciente con TB en el PCT deHuavcan

Lic. Lucy del PCT de Vitarte

Anexo 4

Cartilla de información para la sensibilización de pacientes del PCT

No existe ni ~~vacuna~~ ni tratamiento curativo para la infección por el HTLV-1, pero se puede mejorar la calidad de vida de las personas infectadas

PREVENCIÓN

- Búsqueda de infectados en la población sexualmente activa (Diagnóstico temprano)
- Estudio familiar de los infectados con HTLV-1.
- Seguimiento de las personas infectadas con HTLV-1 para prevenir complicaciones, como las infecciones parasitarias y bacterianas.

Informate más acerca del HTLV-1 acudiendo a tu Centro de Salud donde se te brindará información y consejería...

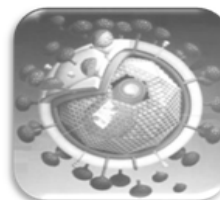


Laboratorio de Tuberculosis Hospital Guillermo Almenara

Dra. Nelly Borja Santa Cruz

Facultad de Ciencias Biológicas- UNMSM

Virus Linfotrópico Humano de Células T (HTLV-1)



Es de suma importancia conocer la coinfección entre la tuberculosis y el virus linfotrópico humano de células T en un paciente con TB drogoresistente.

LO QUE USTED DEBE SABER ACERCA DEL HTLV-1

Por sus siglas en inglés: Human T-lymphotropic Virus o el Virus Linfotrópico Humano de células T, es un retrovirus (RNA) que parasita los glóbulos blancos (linfocitos T) de por vida.

El virus linfotrópico humano de células T está presente en diferentes regiones de nuestro país, sobre todo en mujeres.

El virus HTLV-1 deteriora el sistema inmune disminuyendo la defensa del individuo, tornándose más susceptible al desarrollo de enfermedades crónicas.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A HTLV-1

a) Enfermedades linfoproliferativas como el linfoma/leucemia de células T del adulto (un cáncer agresivo de muy mal pronóstico).

b) ~~Paraparesia~~ Paraparesia Espástica Tropical - una enfermedad que afecta al sistema nervioso

- pudiendo generar incapacidad para caminar.

c) Infecciones oportunistas como estrongiloidiasis

d) Enfermedades autoinmunes: Síndrome de Sjögren, uveitis, artritis, tiroiditis, enfermedad de Behçet.

e) **Tuberculosis**, esta enfermedad presenta un curso clínico más grave que en los no infectados con el virus HTLV-1.

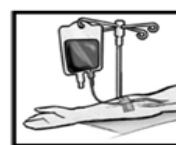
FORMAS DE CONTAGIO

Esta infección se puede adquirir:

1.- Durante la lactancia materna



2.- Por transfusión de sangre:



3.- Por contacto sexual (la vía de transmisión más importante).



Anexo 5

Encuesta de pacientes pertenecientes al PCT de la Red Asistencial Almenara

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

FICHA EPIDEMIOLÓGICA

| | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|------------|
| DATOS GENERALES | | | |
| Apellido Paterno _____ | | Apellido Materno _____ Nombres _____ | |
| Edad: _____ | | N°SS _____ <input type="text"/> Sexo: _____ | |
| Dirección: _____ | | | |
| ANTECEDENTES DE CONTACTO | | | |
| Antecedente de tuberculosis (RECAIDA) | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No | Año: _____ |
| Antecedentes de contacto tuberculoso | Si <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | |
| Antecedentes de Transfusión sanguínea | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No | |
| Contacto de alto riesgo sexual | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No | |

| | |
|--|---------------------------------------|
| DIAGNOSTICO BACTERIOLÓGICOS | DIAGNOSTICO INMUNOLÓGICOS |
| Baciloscopia <input type="checkbox"/> | DETECCIÓN DE HTLV -1 |
| Cultivo <input type="checkbox"/> | ELISA POSITI <input type="checkbox"/> |
| <u>Perfil de resistencia:</u> | NEGATIVO <input type="checkbox"/> |
| Isoniacida (INH) <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R | CONFIRMACIÓN DE HTLV -1 |
| Estreptomicina (SM) <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R | WESTERN BLOT |
| Rifampicina (RF) <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R | POSITIVO <input type="checkbox"/> |
| Etambutol (EMB) <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R | <input type="checkbox"/> NEGATIVO |
| Pirozidinamida (PZA) <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R | |

DATOS GENERALES

1.- Lugar de Nacimiento: Dpto..... Prov.:..... Distrito.....

2.- Estado Civil: Soltero ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viudo ☐

Nº de Hijos:.....

3.- Grado de Instrucción:.....

ANTECEDENTES

1.- ¿Qué enfermedades tuvo antes?

- a) SARNA ☐ SI ☐ NO ☐ Año:.....
Tratamiento Completo ☐ SI ☐ NO Dura ☐ de enfermedad.....
Curación total ☐ SI ☐ NO Medicamento
Utilizado.....
- b) DERMATITIS ☐ SI ☐ NO ☐ Año:.....
Tratamiento Completo ☐ SI ☐ NO Duración de
enfermedad.....
Curación total ☐ SI ☐ NO Medicamento
Utilizado.....
- c) UVEITIS ☐ SI ☐ NO ☐ Año:.....
Tratamiento Completo ☐ SI ☐ NO Duración de
enfermedad.....
Curación total ☐ SI ☐ NO Medicamento
Utilizado.....
- d) ☐ SI ☐ NO ☐ Año:.....
Tratamiento Completo ☐ SI ☐ NO Duración de
enfermedad.....
Curación total ☐ SI ☐ NO Medicamento
Utilizado.....

3.- ¿Conoce Ud. Que es ETS o ITS?

SI ☐ NO ☐

Especifique:.....

5.- ¿Conoce el termino PROMISCUIDAD?

SI ☐ NO ☐

6.- ¿Alguna vez usó drogas?

SI ☐ NO ☐

7.- ¿Usa preservativo en sus relaciones sexuales?

SI ☐ NO ☐

7.a -¿Con qué frecuencia: Siempre ☐ A veces ☐ Nunca ☐

8.- ¿Tuvo relaciones sexuales sin protección (preservativo)?

SI ☐ NO ☐

Anexo 6

Consentimiento informado

Anexo 3

 **EsSalud**
RED ASISTENCIAL ALMERINARA

SERVICIO DE ENFERMERIA

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Centro asistencial y fecha: _____

Yo _____, identificado con documento nacional de identidad (otros) N° _____, he mantenido una reunión con el Dr. _____, médico del servicio donde vengo siendo atendido y me ha informado ampliamente acerca de mi enfermedad, los estudios y tratamientos que ella requiere, padeczo de _____ y el tratamiento propuesto es _____.

Me ha informado de los riesgos del procedimiento, así como su ventajas y los beneficios que voy a obtener. También me ha informado sobre la posibilidad del tratamiento alternativos _____ y se ha referido a las consecuencias del no tratamiento _____.

He realizado las preguntas que considera oportunas, todas las cuales han sido absueltas y con respuestas que considero suficientes y aceptables, adicionalmente se me ha ofrecido información escrita _____.

Por lo tanto, en forma conciente y voluntaria doy mi consentimiento para que se me realice _____.

Teniendo pleno conocimiento de los posible riesgos, complicaciones y beneficios que podría desprenderse de dicho acto médico _____.



Huella Digital

FIRMA DEL PACIENTE O RESPONSABLE _____

FIRMA DEL MÉDICO _____

DNI (LE): _____ CMP: _____

REVOCATORIO(firma del paciente o responsable).....

N° C I
C. Externa Emergencia
Hospitalización..... Servicio..... N° de cama

Nota utilizar letra de imprenta

[*] Otros:
LE O DNI
Carné de extranjería
Carné de fuerzas policiales

Carné de fuerzas Armadas
N° de pasaporte
Partida de Nacimiento

17

Anexo 7

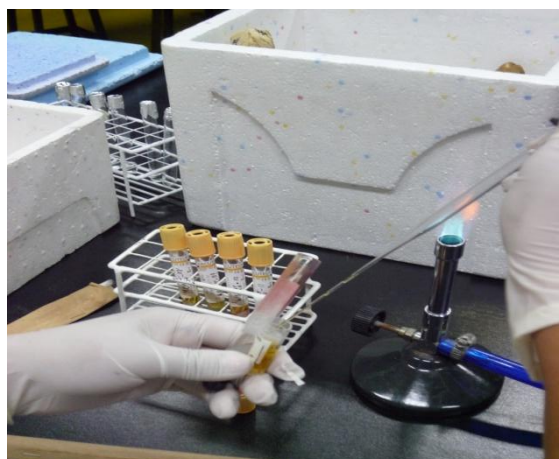
Procedimiento para la obtención de Suero de las muestras de sangre



Toma de muestra: pacientes TB del PCT la Clínica Chosica



Las muestras obtenidas en el tubo Vacutainer se centrifugan, el gel permite separar el suero



Los sueros se colectan con pipeta pasteur esteril y se guardan en crioviales para luego congelarlas

Anexo 8

Bases de datos referentes al diagnostico de HTLV-I

| N° de Paciente | Edad | Sexo | Procedencia | Diagnostico | ELISA HTLV-1 | WB HTLV-1 |
|----------------|------|------|--------------|-------------|--------------|-----------|
| 1 | 56 | M | Junin | TB MDR | - | - |
| 2 | 30 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 3 | 16 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 4 | 50 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 5 | 41 | M | Huancavelica | TB | - | - |
| 6 | 30 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 7 | 58 | F | Junin | TB MDR | - | - |
| 8 | 63 | M | Puno | TB MDR | - | - |
| 9 | 33 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 10 | 33 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 11 | 79 | M | Lima | TB MDR | + | + |
| 12 | 17 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 13 | 23 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 14 | 36 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 15 | 63 | M | Huancavelica | TB MDR | - | - |
| 16 | 35 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 17 | 15 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 18 | 33 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 19 | 22 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 20 | 33 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 21 | 25 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 22 | 66 | M | Ancash | TB MDR | - | - |
| 23 | 21 | F | Junin | TB MDR | - | - |
| 24 | 29 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 25 | 26 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 26 | 28 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 27 | 26 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 28 | 29 | F | Junin | TB MDR | - | - |
| 29 | 28 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 30 | 25 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 31 | 32 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 32 | 38 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 33 | 17 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 34 | 24 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 35 | 32 | F | Ucayali | TB MDR | - | - |
| 36 | 29 | M | Lima | TB MDR | + | + |
| 37 | 75 | M | Ancash | TB MDR | - | - |

| N° de Paciente | Edad | Sexo | Procedencia | Diagnostico | ELISA HTLV-1 | WB HTLV-1 |
|----------------|------|------|--------------|-------------|--------------|-----------|
| 38 | 47 | M | Huancavelica | TB MDR | - | - |
| 39 | 27 | M | Huanuco | TB MDR | - | - |
| 40 | 43 | F | Arequipa | TB MDR | - | - |
| 41 | 36 | F | Pasco | TB MDR | - | - |
| 42 | 55 | M | Huanuco | TB MDR | - | - |
| 43 | 53 | M | Arequipa | TB MDR | - | - |
| 44 | 71 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 45 | 38 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 46 | 35 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 47 | 31 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 48 | 20 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 49 | 36 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 50 | 45 | M | Huancavelica | TB MDR | - | - |
| 51 | 26 | F | Junin | TB MDR | - | - |
| 52 | 17 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 53 | 23 | M | Lima | TB MDR | - | - |
| 54 | 34 | M | Junin | TB MDR | - | - |
| 55 | 40 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 56 | 40 | M | Ica | TB MDR | - | - |
| 57 | 58 | F | Huanuco | TB MDR | - | - |
| 58 | 30 | F | Lima | TB | - | - |
| 59 | 14 | M | Lima | TB | - | - |
| 60 | 38 | M | Lima | TB | - | - |
| 61 | 54 | M | Lima | TB | - | - |
| 62 | 31 | M | Lima | TB | - | - |
| 63 | 53 | M | Apurimac | TB | - | - |
| 64 | 73 | M | Lima | TB | - | - |
| 65 | 69 | M | Ancash | TB | - | - |
| 66 | 29 | F | Lima | TB | - | - |
| 67 | 63 | M | Lima | TB | - | - |
| 68 | 29 | M | Lima | TB | - | - |
| 69 | 25 | F | Lima | TB | - | - |
| 70 | 25 | M | Ucayali | TB | - | - |
| 71 | 60 | M | Lima | TB | - | - |
| 72 | 46 | F | Cusco | TB | - | - |
| 73 | 33 | F | Lima | TB | - | - |
| 74 | 56 | F | Lima | TB | - | - |
| 75 | 30 | F | Lima | TB | - | - |
| 76 | 57 | M | Lima | TB | - | - |

| N° de Paciente | Edad | Sexo | Procedencia | Diagnostico | ELISA HTLV-1 | WB HTLV-1 |
|----------------|------|------|----------------|-------------|--------------|-----------|
| 77 | 56 | F | Lima | TB | - | - |
| 78 | 59 | M | Cajamarca | TB | - | - |
| 79 | 73 | M | Junin | TB | - | - |
| 80 | 32 | M | Lima | TB | - | - |
| 81 | 24 | F | Pasco | TB | - | - |
| 82 | 24 | F | Cusco | TB | - | - |
| 83 | 22 | M | Lima | TB | - | - |
| 84 | 25 | M | Lima | TB | - | - |
| 85 | 69 | M | Huancavelica | TB | - | - |
| 86 | 34 | M | Lima | TB | - | - |
| 87 | 23 | M | Lima | TB | - | - |
| 88 | 14 | M | Junin | TB | - | - |
| 89 | 28 | M | Junin | TB | - | - |
| 90 | 31 | F | Lima | TB | + | + |
| 91 | 27 | F | Lima | TB | - | - |
| 92 | 27 | F | Lima | TB | - | - |
| 93 | 20 | F | Lima | TB | - | - |
| 94 | 43 | F | Lima | TB | - | - |
| 95 | 31 | M | Lima | TB | - | - |
| 96 | 25 | M | Lima | TB | - | - |
| 97 | 30 | M | Lima | TB | - | - |
| 98 | 31 | F | Lima | TB MDR | - | - |
| 99 | 61 | M | Junin | TB | - | - |
| 100 | 68 | M | Ayacucho | TB | - | - |
| 101 | 63 | M | Lima | TB | - | - |
| 102 | 35 | M | Ayacucho | TB | - | - |
| 103 | 21 | M | Lima | TB | + | + |
| 104 | 65 | M | Lima | TB | - | - |
| 105 | 73 | F | Cerro de Pasco | TB | - | - |
| 106 | 55 | M | Lima | TB | - | - |
| 107 | 63 | M | Ancash | TB | - | - |
| 108 | 31 | M | Apurimac | TB | - | - |
| 109 | 86 | M | Junin | TB | - | - |
| 110 | 31 | M | Lima | TB | - | - |
| 111 | 29 | M | Junin | TB | - | - |
| 112 | 31 | F | Lima | TB | - | - |
| 113 | 14 | F | Lima | TB | - | - |
| 114 | 32 | F | Lima | TB | - | - |
| 115 | 26 | M | Lima | TB | - | - |

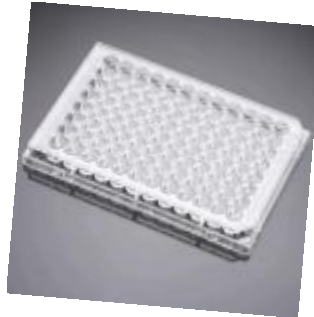
| N° de Paciente | Edad | Sexo | Procedencia | Diagnostico | ELISA HTLV-1 | WB HTLV-1 |
|----------------|------|------|--------------|-------------|--------------|-----------|
| 115 | 26 | M | Lima | TB | - | - |
| 116 | 73 | M | Arequipa | TB | - | - |
| 117 | 28 | F | Lima | TB | - | - |
| 118 | 45 | F | Lima | TB | - | - |
| 119 | 43 | F | Lima | TB | - | - |
| 120 | 27 | F | Lima | TB | - | - |
| 121 | 49 | F | Lima | TB | - | - |
| 122 | 34 | M | Lima | TB | - | - |
| 123 | 65 | M | Ayacucho | TB | - | - |
| 124 | 26 | M | Piura | TB | - | - |
| 125 | 23 | M | Lima | TB | - | - |
| 126 | 23 | M | Junin | TB | - | - |
| 127 | 28 | M | Junin | TB | - | - |
| 128 | 27 | F | Apurimac | TB | - | - |
| 129 | 29 | F | Lima | TB | - | - |
| 130 | 34 | F | Ayacucho | TB | - | - |
| 131 | 36 | F | Lima | TB | - | - |
| 132 | 16 | M | Lima | TB | - | - |
| 133 | 27 | M | Pasco | TB | - | - |
| 134 | 23 | F | Lima | TB | - | - |
| 135 | 28 | F | Lima | TB | - | - |
| 136 | 22 | F | Cuzco | TB | - | - |
| 137 | 25 | M | Lima | TB | - | - |
| 138 | 71 | M | Junin | TB | - | - |
| 139 | 34 | F | Huancavelica | TB | - | - |
| 140 | 55 | F | Lima | TB | - | - |
| 141 | 26 | F | Lima | TB | - | - |
| 142 | 31 | M | Lima | TB | - | - |
| 143 | 25 | M | Lima | TB | - | - |
| 144 | 34 | M | Junin | TB | - | - |
| 145 | 27 | M | Lima | TBMDR | - | - |
| 146 | 14 | F | Lima | TB | + | + |
| 147 | 25 | M | Lima | TB | - | - |
| 148 | 18 | M | Lima | TB | - | - |
| 149 | 21 | F | Lima | TB | - | - |
| 150 | 33 | M | Junin | TB | - | - |
| 151 | 29 | F | Lima | TB | - | - |

ANEXO 9

PROTOCOLO DE BIOELISA HTLV-I+II 5.0

(Atemperar Kit y Muestras de Suero) - **A**

Extraer la microplaca de la bolsa de aluminio



Agite suavemente la muestra y controles



Agregue 50µl del “**conjugado de trabajo**” (Vol. Conjugado= 30µl + Vol. Diluyente= 6 ml.) en todos los pocillos a utilizar excepto el pocillo A-1 que es blanco. Solo se agrega 50µl de diluyente.



Agregue 50 µl de muestra a cada pocillo asignado, empezando por el pocillo H1



Añadir 50 µl de Control Negativo en cada pocillo: B1, C1 y D1. Mezclar aspirando de abajo hacia arriba

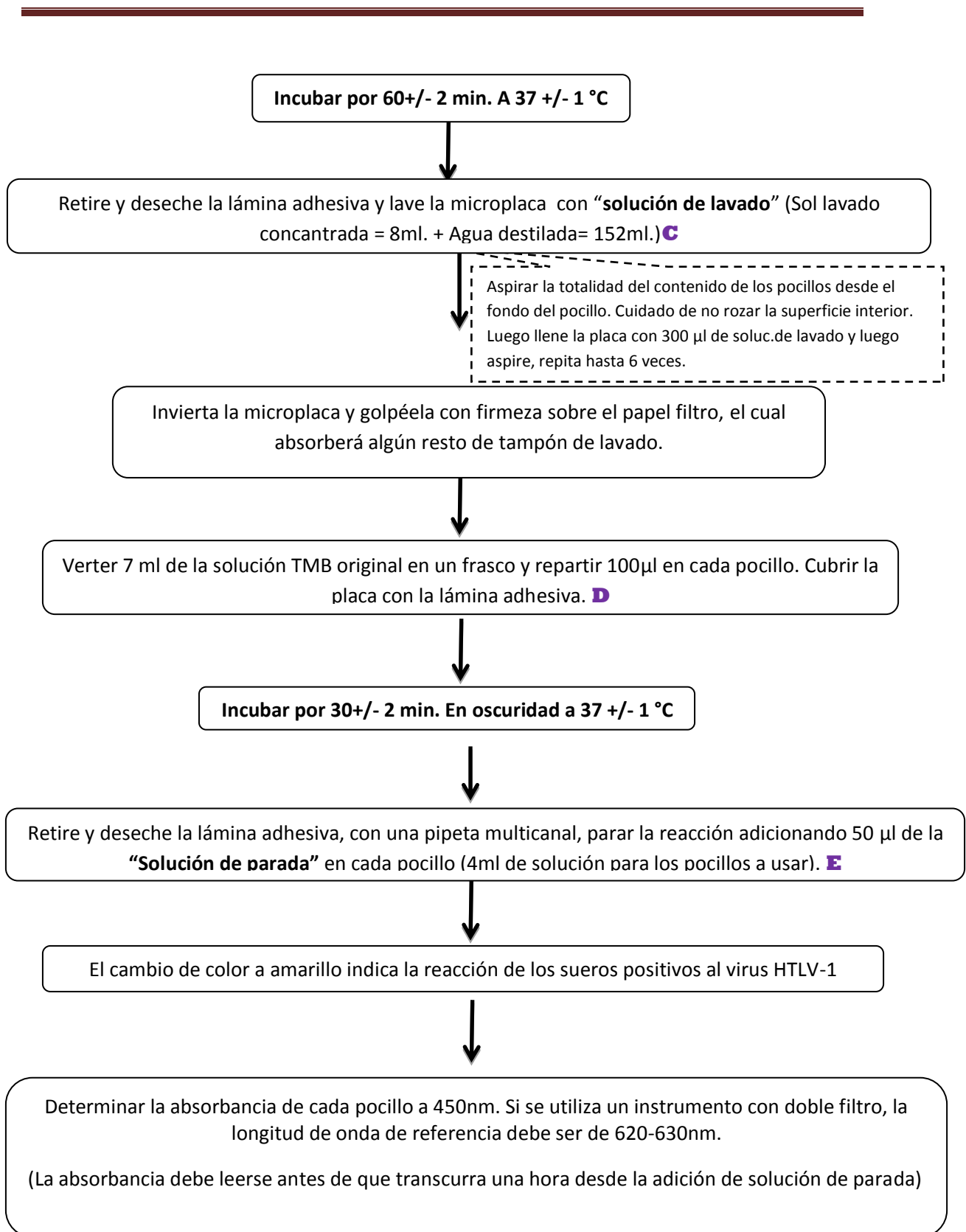


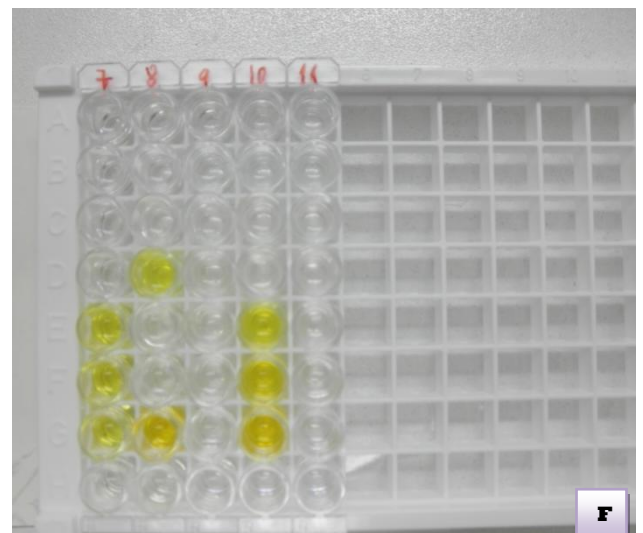
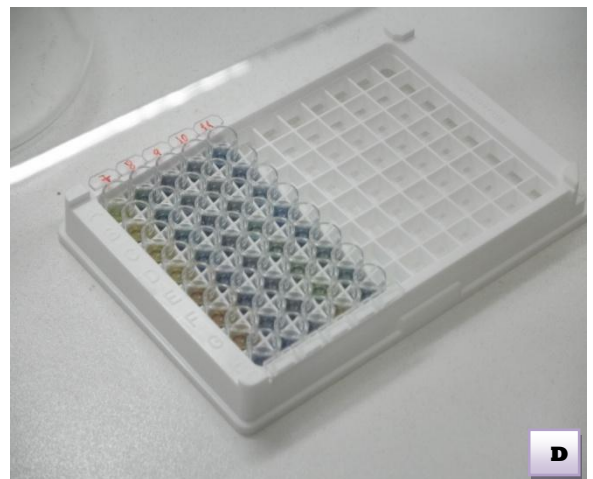
Añadir 50 µl de Control Positivo en cada pocillo: E1, F1 y G1. Mezclar aspirando de abajo hacia arriba.- **B**



Mezclar bien con golpecitos suaves en los laterales de la microplaca mantenerla horizontal, cubrir con la lámina adhesiva (evita la evaporación)







ANEXO 9

PROTOCOLO DEL INMUNOBLOT

Atemperar el Kit y las muestras de Suero positivas a la prueba de ELISA HTLV I/II media hora antes **A - B**



Sobre el soporte se colocaron 7 canaletas y luego se agregó 1000 µl de diluyente de muestra a cada canaleta de ensayo - **C**



Agitar las muestra en el vórtex. Agregar 10 µl de muestra de suero de cada paciente a cada canaleta. Se agregó un control positivo y un control negativo para HTLV-I/ II - **D**



Con una pinza fina estéril y con la membrana hacia arriba se colocaron las tiras en cada canaleta hasta que estén totalmente sumergidas, cubriendo después cada canaleta con un sellador adhesivo.



Se incubó por 16 horas a temperatura ambiente en el shaker a una velocidad inferior de 100 rpm..



Se lavó cada tira de ensayo con 1000µl de solución de lavado y se colocó en el shaker por 5 minutos. Se repitió este procedimiento 3 veces - **E**



Se aspiró el contenido de cada canaleta



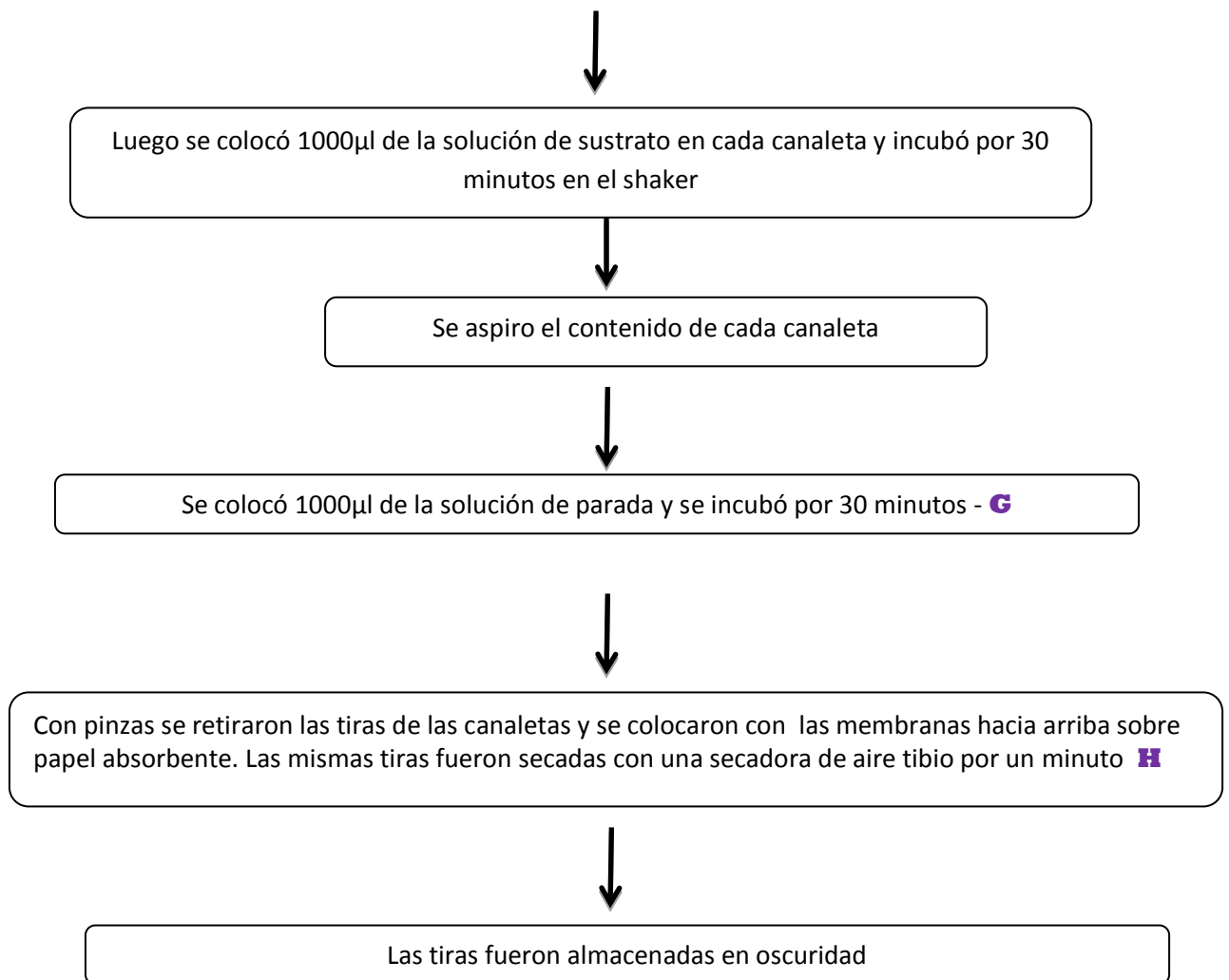
Se adicionó 1000µl de la solución de conjugado a cada canaleta y se incubó durante 30 minutos en el shaker

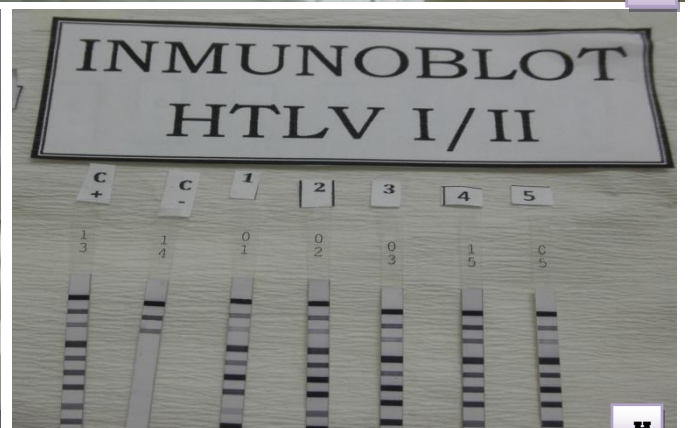
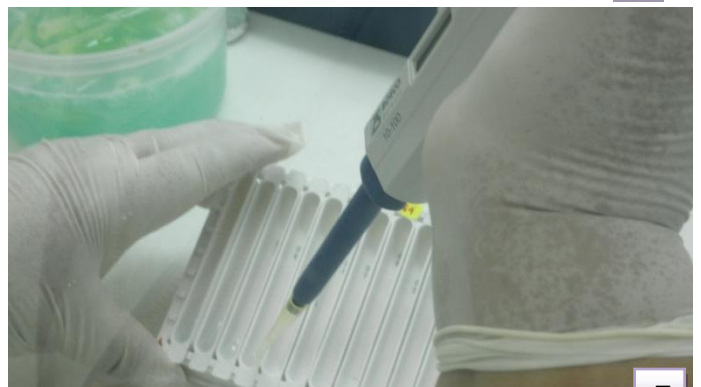
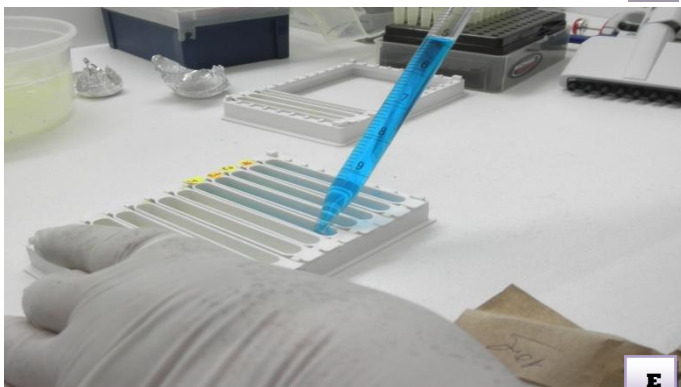
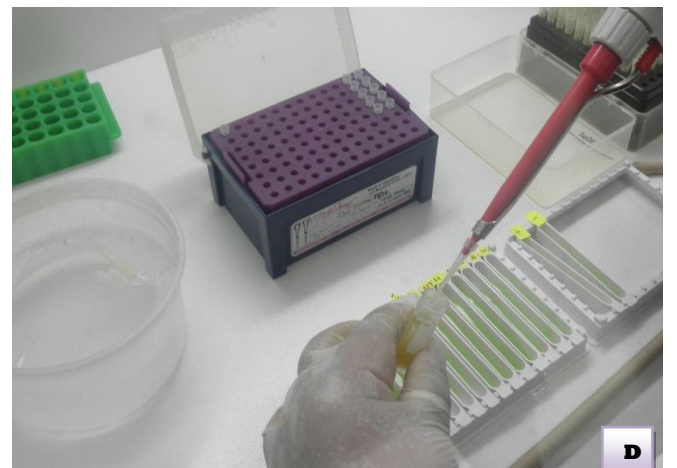
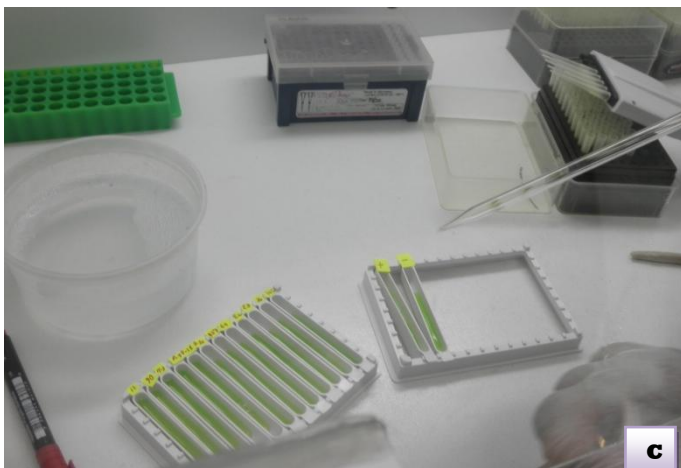
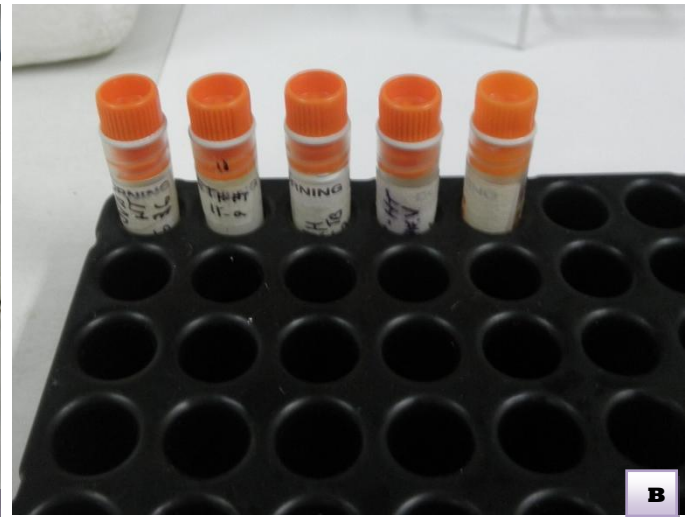


Se aspiró el contenido de cada canaleta - **F**



Cada tira de ensayo fue lavada con 1000µl de la solución de lavado y se colocó en shaker por 5 minutos. Se repitió este procedimiento tres veces





Se muestra la base de datos en su vista de variables final del software SPSS

104

ANEXO 11

DIAGNOSTICO DE TB EN RELACIÓN AL VIRUS HTLV-I.- A un nivel de confianza del 95% no existe suficiente evidencia estadística para determinar la asociación del diagnostico de Tuberculosis (TB y TB MDR) con presencia del virus HTLV-I (p = 0.941).

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | Gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral) | Sig. exacta (unilateral) |
|-------------------------------|---------|----|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | .006(b) | 1 | .941 | 1.000 | .638 |
| Corrección por continuidad(a) | .000 | 1 | 1.000 | | |
| Razón de verosimilitudes | .005 | 1 | .941 | | |
| Estadístico exacto de Fisher | | | | | |
| Asociación lineal por lineal | .005 | 1 | .941 | | |
| N de casos válidos | 151 | | | | |

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.92.

ANEXO 12

PRESENCIA DE VIRUS HTLV-I EN RELACIÓN AL SEXO.- A un nivel de confianza del 95% no existe suficiente evidencia estadística para determinar la asociación del sexo (Masculino y femenino) con presencia del virus HTLV-I ($p = 0.891$)

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | Gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral) | Sig. exacta (unilateral) |
|-------------------------------|---------|----|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | .019(b) | 1 | .891 | | |
| Corrección por continuidad(a) | .000 | 1 | 1.000 | | |
| Razón de verosimilitudes | .019 | 1 | .891 | | |
| Estadístico exacto de Fisher | | | | 1.000 | .614 |
| Asociación lineal por lineal | .019 | 1 | .891 | | |
| N de casos válidos | 151 | | | | |

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.85.

ANEXO 13

PRESENCIA DE VIRUS HTLV-I EN RELACIÓN AL INTERVALO DE EDAD.- A un nivel de confianza del 95% no existe suficiente evidencia estadística para determinar la asociación del intervalo de edad (de 14 a 18 años, de 19 a 25 años, de 26 a 60 años y más de 60 años con presencia del virus HTLV-I ($p = 0.637$))

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) |
|------------------------------|----------|----|-----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 1.700(a) | 3 | .637 |
| Razón de verosimilitudes | 1.377 | 3 | .711 |
| Asociación lineal por lineal | .440 | 1 | .507 |
| N de casos válidos | 151 | | |

a. 4 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .36.

ANEXO 14

PRESENCIA DE VIRUS HTLV-I EN RELACIÓN AL PROCEDENCIA.- A un nivel de confianza del 90% existe suficiente evidencia estadística significativa para determinar la asociación de La procedencia en 2 niveles (Lima y Provincia) con presencia del virus HTLV-I ($p = 0.094$)

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral) | Sig. exacta (unilateral) |
|-------------------------------|----------|----|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 2.797(b) | 1 | .094 | | |
| Corrección por continuidad(a) | 1.430 | 1 | .232 | | |
| Razón de verosimilitudes | 4.415 | 1 | .036 | | |
| Estadístico exacto de Fisher | | | | .163 | .111 |
| Asociación lineal por lineal | 2.778 | 1 | .096 | | |
| N de casos válidos | 151 | | | | |

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.75.

ANEXO 15

PRESENCIA DE VIRUS HTLV-I EN RELACIÓN AL ANTECEDENTE DE TB.- A un nivel de confianza del 95% no existe suficiente evidencia estadística para determinar la asociación del antecedente con presencia del virus HTLV-I ($p = 0.207$)

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral) | Sig. exacta (unilateral) |
|-------------------------------|----------|----|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 1.590(b) | 1 | .207 | | |
| Corrección por continuidad(a) | .609 | 1 | .435 | | |
| Razón de verosimilitudes | 1.484 | 1 | .223 | | |
| Estadístico exacto de Fisher | | | | .336 | .213 |
| Asociación lineal por lineal | 1.580 | 1 | .209 | | |
| N de casos válidos | 151 | | | | |

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.69.